Universidade de Aveiro Departamento de Biologia
2011

Inês Ferreira Linhares

Etiologia e resistência bacteriana de infecções urinárias

Universidade de Aveiro Departamento de Biologia
2011

Inês Ferreira Linhares

Etiologia e resistência bacteriana de infecções urinárias

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biologia Aplicada, com especialização em Microbiologia Clínica e Ambiental, realizada sob a orientação científica da Doutora Adelaide Almeida, Professora Auxiliar do Departamento de Biologia da Universidade de Aveiro e co-orientação do Doutor António Rodrigues, Médico Especialista em Patologia Clínica.

o júri

presidente

Prof. Doutor Carlos Manuel Martins Santos Fonseca
professor associado com agregação do Departamento de Biologia da Universidade de Aveiro

Doutora Teresa Lopes Moreira de Portugal Raposo
médica Especialista em Patologia Clínica, Direcção Avelab (Arguente)

Prof. Doutora Maria Adelaide de Pinho Almeida
professora auxiliar do Departamento de Biologia da Universidade de Aveiro (Orientador)

Doutor António de Bastos Marques Rodrigues
médico Especialista em Patologia Clínica, Direcção Avelab (Co-orientador)

agradecimentos

A Professora Doutora Adelaide Almeida, pela orientação, partilha de conhecimentos e incentivo ao longo de todo o trabalho.

À Avelab, em especial ao Doutor António Rodrigues pelo fornecimento de dados, apoio e incentivo. À Elisabeth pela disponibilidade e partilha de conhecimentos.

Aos meus pais e irmã, o carinho, entusiasmo e confiança que sempre depositaram.

Ao Saraiva, pela compreensão, carinho, apoio e por estar sempre presente em todos os momentos.

Aos meus amigos, pela amizade e apoio constante durante todo este percurso, especialmente à Fernanda pelo apoio incondicional.

palavras-chave

Infecção do tracto urinário na comunidade, etiologia bacteriana, resistência aos antimicrobianos.

resumo

A aplicação abusiva de antimicrobianos na clínica originou um aumento de resistência e consequente disseminação de estirpes bacterianas resistentes, constituindo um problema de saúde pública grave e emergente a nível mundial. A infecção do tracto urinário é uma das doenças infecciosas mais comuns a nível comunitário e nosocomial. O objectivo deste trabalho foi estudar as principais bactérias implicadas na infecção do tracto urinário (ITU) na comunidade da região de Aveiro e determinar o padrão de resistência dos principais uropatógenos aos antimicrobianos. Neste estudo foram usados os resultados dos exames bacteriológicos das amostras de urina que deram entrada no Laboratório de Análises Clínicas Avelab durante um período de 10 anos (2000 a 2009). Dos 155597 exames bacteriológicos feitos à urina, 18797 (12,1%) dos pacientes apresentaram infecção urinária. Dos doentes infectados 14754 (78,5%) eram do sexo feminino e 4043 (21,5%) do sexo masculino. Os idosos foram o grupo etário que apresentou um maior número de ITU, 7261 (38,6%). Para os diferentes grupos etários observou-se uma maior prevalência de infecções no sexo feminino. *Escherichia coli* (64,5%) foi o uropatógeno mais frequente, seguido de *Staphylococcus aureus* (6,0%), *Protreus mirabilis* (4,7%) e *Klebsiella spp* (4,3%). As bactérias *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp* e *Providencia spp* foram as que apresentaram maior resistência aos antimicrobianos. As bactérias isoladas de doentes do sexo feminino foram, em média, resistentes a menos de 3 antimicrobianos, enquanto as bactérias isoladas de doentes do sexo masculino apresentaram, em média, resistência a 4 antimicrobianos. De um modo geral, observou-se um aumento da resistência bacteriana com o aumento da idade do paciente. A informação obtida neste trabalho pode ser útil para o clínico aquando a escolha do antimicrobiano a receitar aos doentes com infecções urinárias em regime de ambulatório do Distrito de Aveiro. Para infecções urinárias causadas por bactérias Gram-negativo devem ser administradas cefalosporinas de 4ªG enquanto nos casos de infecção por Gram-positivo devem ser escolhidos glicopeptídeos. Os carbapenemes surgem como uma opção eficaz no tratamento de infecções urinárias independentemente do uropatógeno em causa.

keywords

Community acquired urinary tract infection, Bacterial etiology, Antimicrobial resistance.

abstract

The antimicrobials misuse in clinical medicine led to an increase of the resistance and consequent spread of bacterial resistant strains being a serious public health problem. The urinary tract infection is one of the most common infectious diseases at the community and at the hospital level. The aim of this work was to study the main bacteria involved in urinary tract infection (UTI) in the Aveiro community and determine the antimicrobial resistance patterns of the main uropathogens. In this study it were used the results of bacteriological tests of the urine samples of the Clinical Analysis Laboratory Avelab over a period of 10 years (2000 to 2009). Of the 155597 urine bacteriological examinations, 18797 (12.1%) patients had urinary tract infection. Of the infected patients 14754 (78.5%) were female and 4043 (21.5%) were males. The elderly were the age group that showed a greater number of UTI (38.6%). A higher prevalence of infections was observed in females for the different age groups. *Escherichia coli* (64.5%) was the most frequent uropathogen, followed by *Staphylococcus aureus* (6.0%), *Protreus mirabilis* (4.7%) and *Klebsiella spp* (4.3%). The bacteria *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp* and *Providencia spp* showed high antimicrobial resistance. Bacteria isolated from female patients were, on average, resistant to less than 3 antimicrobials, while the bacteria isolated from male patients showed an average resistance to four antimicrobials. In general, with the patient increasing age there was an increase in bacterial resistance. The information obtained in this work can be useful for the clinician to choose the antimicrobial to prescribe to urinary tract infection for patient of the Aveiro District. For urinary tract infections caused by Gram-negative bacteria should be administered fourth generation cephalosporins while in cases of infection with Gram-positive bacteria glycopeptide should be chosen. The carbapenems appear to be an effective option in the treatment of urinary tract infections regardless of the concerned uropathogen.

Índice de figuras

Índice de tabelas

Capítulo I

1. Introdução

Na clínica infecções causadas por bactérias e a disseminação de resistência a antimicrobianos constitui um problema grave, a nível mundial.

A infecção do tracto urinário (ITU) é uma das doenças infecciosas mais comuns. Cerca de 10% das pessoas adquirem, pelo menos uma vez, este tipo de infecção durante a sua vida (ARJUNAN *et al.*, 2010). É uma infecção que afecta todo o mundo, sendo diagnosticados a cada ano, cerca de 150 milhões de casos (AKRAM *et al.*, 2007). Ocorre na comunidade, mas também a nível hospitalar, o que se traduz em taxas de morbilidade altas e de elevados custos associados ao tratamento destas infecções (HRYNIEWICZ *et al.*, 2001; RAHMAN *et al.*, 2009).

A incidência e prevalência das infecções do tracto urinário (ITU) estão relacionadas com características anatómicas e fisiológicas específicas, variando com a localização geográfica. O uso indiscriminado de antimicrobianos é responsável pelo aumento destas infecções e, consequentemente, pela disseminação da resistência dos uropatógenos aos antimicrobianos administrados (HKHAN *et al.*, 2006; ARJUNAN *et al.*, 2010).

Os antimicrobianos inibem o crescimento e replicação de microrganismos, contudo, estes podem, como forma de resposta aos antimicrobianos, tornar-se resistentes aos mesmos. A terapia inadequada no tratamento de infecções urinárias, a hospitalização prolongada ou adicional e o aumento da mortalidade estão associados à resistência dos uropatógenos aos agentes antimicrobianos (REYNOLDS *et al.*, 2004). A prescrição inadequada de antimicrobianos no combate às ITU tem também um grande impacto a nível socioeconómico (NETO *et al.*, 2003).

De forma a controlar a resistência antimicrobiana, será crucial o conhecimento prévio do provável microrganismo patogénico responsável pela infecção e respectivo perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos, permitindo assim, a prescrição de um antimicrobiano mais eficaz para o tratamento, evitando o desenvolvimento de resistências aos antimicrobianos (TAMBEKAR *et al.*, 2006). Este procedimento constitui uma das medidas de controlo, a serem adoptadas, em detrimento da terapia empírica, na

qual o antimicrobiano é prescrito para o tratamento de infecções urinárias sem informação prévia (TAMBEKAR *et al.*, 2006).

A disseminação da resistência antimicrobiana terá que ser monitorizada continuamente, através de medidas de vigilância a nível internacional e não apenas local, as quais podem fornecer informações cruciais, orientando desse modo a terapia empírica, consciencializando para a administração de antimicrobianos de forma prudente (FLUIT *et al.*, 2000).

1.1 Infecção do tracto urinário

O tracto urinário humano é constituído por dois rins, responsáveis pela produção de urina, dois ureteres, que conduzem a urina até à bexiga, na qual é armazenada temporariamente e por fim pela uretra, através da qual a urina é expelida para o exterior, fazendo parte ainda do tracto urinário, a próstata, apenas no caso dos homens (MOURA *et al.*, 2009). A bexiga é tipicamente estéril, contudo, o revestimento de células epiteliais a jusante da uretra são colonizados por bastonetes e cocos aeróbios facultativos, Gram-negativo (MADIGAN *et al.*, 2009). A presença de microrganismos na uretra terminal, e a sua multiplicação e, consequente, invasão dos tecidos pode proporcionar o aparecimento de uma ITU. Deste modo, o termo ITU é definido pela presença de microrganismos no tracto urinário juntamente com a presença de sintomas clínicos e em alguns casos, pela presença de sinais de inflamação (WALKER *et al.*, 2008).

Existe um conjunto de factores estruturais, funcionais e fisiológicos no tracto urinário que desempenham um papel fundamental no desenvolvimento da infecção (MOURA *et al.*, 2009). O crescimento bacteriano pode ser promovido devido à existência de uma variedade de nutrientes na urina, como concentrações de glucose mais elevadas (diabéticos), aminoácidos e ácido úrico (MOURA *et al.*, 2009). Por outro lado, a urina de indivíduos saudáveis contem outros componentes que podem inibir o crescimento de microrganismos, quando presentes em elevadas concentrações, como é o caso da ureia, dos ácidos orgânicos, e da elevada osmolaridade associada a pH baixo. No entanto, a quantidade reduzida de ferro na urina também constitui um factor que limita o

crescimento bacteriano, nomeadamente de bactérias Gram-negativo que requerem concentrações suficientes de ferro que permitam a sua sobrevivência (ZASLOFF, 2007; SU, 2008; MOURA *et al.*, 2009).

1.1.1 Definição e classificação dos diferentes tipos de infecção do tracto urinário

Do ponto de vista anatómico as infecções urinárias podem ser classificadas, em função do segmento afectado, em infecções do tracto urinário inferior (uretrite /cistite) e infecções do tracto urinário superior (pielonefrite). A cistite, a uretrite e a pielonefrite são doenças com manifestações clínicas e precursões patológicas diferentes (MARTINS *et al.*, 2010).

No caso das infecções do tracto urinário inferior, as quais ocorrem mais frequentemente, a presença de bactérias limita-se à uretra e à bexiga, enquanto nas infecções do tracto urinário superior a pélvis e o parenquima renal (envolve os rins) são também afectados, uma vez que, os microrganismos ascendem através dos ureteres atingindo os rins (WILES *et al.*, 2008). A infecção localizada num dos segmentos do tracto urinário pode estender-se a outro segmento das vias urinárias devido ao facto de serem canais intimamente ligados, deste modo uma cistite quando não tratada pode estender-se aos rins causando uma infecção mais grave, ou seja, uma pielonefrite, ou ainda uma infecção generalizada (sepsis) (WILES *et al.*, 2008; MARTINS *et al.*, 2010). A presença de pelo menos 10^5 UFC mL^{-1} do mesmo microrganismo numa amostra de urina é definida por bacteriúria significativa (RAJU *et al.*, 2001). Esta definição quantitativa é clinicamente útil devido à presença de uma quantidade reduzida de bactérias, encontradas normalmente na uretra distal, que podem ser arrastadas para a amostra de urina, durante a micção. Deste modo, amostras com menos de 1000 bactérias por mililitro de urina são normalmente consideradas contaminantes uretrais, a menos que existam circunstâncias clínicas excepcionais, como pacientes com doenças imunossupressoras (WALKER *et al.*, 2008). Nos casos de contaminação, a existência de uma infecção urinária pode ser

confirmada através da cateterização uretral ou por punção supra-púbica (RAJU *et al.*, 2001).

As infecções urinárias podem-se manifestar sintomática ou assintomaticamente. É diagnosticado infecção urinária assintomática, caso seja detectada a presença de 10^5 ou mais UFC mL^{-1} de um mesmo microrganismo em três amostras consecutivas de urina recolhida adequadamente de uma pessoa sem sintomas ou sinais que sugiram a existência de uma infecção urinária (FRANCO, 2005; MOURA *et al.*, 2009). A infecção urinária é considerada sintomática quando o paciente manifesta os sintomas frequentemente associados a este tipo de infecção, sendo neste caso necessário para o diagnóstico, um exame cultural que contenha apenas 100 UFC mL^{-1} (FRANCO, 2005).

As ITU podem ser classificadas, segundo a severidade da infecção, sendo denominadas de não complicadas e complicadas. Esta classificação provou ser clinicamente útil. As ITU não complicadas ocorrem em pacientes que apresentam um tracto urinário normal, do ponto de vista estrutural e funcional, nomeadamente em jovens, em indivíduos saudáveis e em mulheres que não estejam grávidas (LICHTENBERGER *et al.*, 2008; MOURA *et al.*, 2009). Por outro lado, uma infecção complicada afecta ambos os sexos e todos os grupos etários, sendo associada a factores que aumentam o risco do insucesso terapêutico, deste modo ocorre em pacientes imunodeprimidos, incluindo os diabéticos e pacientes que do ponto de vista funcional e estrutural apresentam anormalidades no tracto urinário (HOOTON, 2000; LICHTENBERGER *et al.*, 2008). Estas anormalidades funcionais e estruturais no tracto urinário podem ser de natureza intrínseca, como a hiperplasia benigna da próstata, anomalias congénitas, bexiga neurogénica e fistulas que envolvem o tracto urinário, ou extrínsecas como a inserção de *stents* ou cateteres (LICHTENBERGER *et al.*, 2008).

A ITU pode ainda ser classificada de acordo com a sua evolução em isolada ou recorrente. As infecções recorrentes podem ser resultado de uma reinfecção ou recaída/persistência. A reinfecção é definida pela erradicação do organismo responsável pela infecção com tratamento adequado, a qual é seguida por uma nova infecção causada por um organismo distinto da infecção inicial. Se após 21 dias o paciente permanece sem sinais de bacteriúria é pouco provável que ocorra uma reinfecção pelo mesmo organismo

(RAJU *et al.*, 2001; HERRMANN *et al.*, 2002). Quanto à recaída/persistência é causada pelo organismo isolado na infecção anterior, deste modo é definida pela presença de bacteriúria causada pelo mesmo organismo que surge num período de três semanas após a finalização do tratamento e que durante o mesmo foram recolhidas amostras de urina estéril (RAJU *et al.*, 2001; NICOLLE, 2005). A recaída resulta do insucesso terapêutico que impede a erradicação da bactéria, este insucesso está, muitas vezes, associado a determinadas patologias inerentes ao paciente como, cicatrizes renais, cálculos ou prostatite e ainda em pacientes imunodeprimidos ou com nefrite intersticial (RAJU *et al.*, 2001). Nas infecções recorrentes nem sempre se torna possível distinguir uma recaída de uma reinfecção (SU, 2008).

Em 2011, a classificação das ITU foi definida pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas /Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (SADI/SEMCDI) em cinco grupos distintos, com base nos factores clínicos e no seu impacto quer na morbilidade quer no tratamento das infecções urinárias (GRABE *et al.*, 2011). Os grupos definidos foram, cistite aguda não complicada na mulher e ITU aguda não complicada na mulher; pielonefrite aguda não complicada; ITU complicada; bacteriúria assintomática; ITU recorrente (GRABE *et al.*, 2011).

1.1.2 Microflora comensal do tracto urinário

Lactobacilos, *Staphylococcus* e *Streptococcus* colonizam a área que envolve o orifício uretral constituindo a flora comensal do tracto urinário, que desempenha uma função crucial no combate às infecções urinárias, uma vez que impede a entrada de uropatógenos. No entanto, alguns antimicrobianos podem perturbar a flora comensal provocando uma menor adesão das células epiteliais na vagina tornando os indivíduos mais susceptíveis à infecção urinária por *Escherichia coli* (FRANCO, 2005).

Em indivíduos saudáveis, a urina presente na bexiga é tipicamente estéril, porém pode tornar-se contaminada durante a sua passagem pela uretra, devido à pela microflora comensal deste segmento do tracto urinário (LEVINSON, 2004; MADIGAN *et al.*, 2009).

1.2 Etiologia da infecção do tracto urinário

Apesar de as ITU poderem ser causadas por fungos, vírus e parasitas, as bactérias surgem como o agente etiológico mais frequente neste tipo de infecção. Destacando-se *E. coli* (nas infecções complicadas e não complicadas) como sendo o uropatógeno mais comum tanto a nível comunitário como hospitalar, detectado em cerca de 70-95% dos casos (RONALD, 2002; ALÓS, 2005; FRANCO, 2005; BURD *et al.*, 2011; SHEERIN, 2011). Outras bactérias Gram-negativo como *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Proteus spp*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Citrobacter spp* são causa importante de infecção urinária adquirida na comunidade (BLAIR, 2007; ARJUNAN *et al.*, 2010). Contudo, organismos não patogénicos como *Staphylococcus epidermidis*, que faz parte da microflora nativa da mucosa e da pele, também se podem tornar patogénicos em associação com o uso de dispositivos médicos (ZIEBUHR *et al.*, 2006).

Vários factores inerentes ao hospedeiro, como a idade, diabetes, lesões na espinal medula ou até a cateterização, podem afectar a etiologia bacteriana das ITU. A localização geográfica dos pacientes, o uso prévio de antimicrobianos e o local de aquisição da infecção, ou seja, a nível comunitário ou hospitalar, também condicionam a etiologia bacteriana bem como a resistência dos agentes etiológicos (ALÓS, 2005). As ITU complicadas estão associadas a uma maior diversidade de agentes etiológicos quando comparadas com as ITU não complicadas (NIMRI, 2010). As ITU complicadas são causadas por microrganismos mais resistentes, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* e *Serratia spp* (WALKER *et al.*, 2008).

As infecções urinárias nas crianças saudáveis (até aos 14/15 anos de idade) com ITU não complicada são normalmente causadas por Enterobacteriaceae. Outros uropatógenos como *Staphylococcus aureus* surgem associados a crianças que estão sujeitas frequentemente à cateterização ou a outras fontes de infecção. A nível nosocomial, os uropatógenos mais frequentes neste grupo etário devido à instrumentalização médica são *Escherichia coli* (28%), *Candida spp* (18%), *Enterococcus* (13%), Gram-negativos não fermentativos (13%), *Enterobacter* (10% aproximadamente) e por fim, *Pseudomonas* (9,7%) (RONALD, 2002).

Cerca de 80% das infecções urinárias a nível de ambulatório, nas mulheres com idades inferiores a 50 anos, são causadas por *Escherichia coli* e *Staphylococcus saprophyticus*. As bactérias *Pseudomonas spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp Citrobacter spp*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Corynebacterium urealyticum* e *Providencia spp* causam infecções nas mulheres, contudo, estão mais associadas com as infecções nosocomiais. Na infecção nosocomial também são importantes as bactérias Gram-positivo, como *Enterococcus spp* e *Staphylococcus spp* e ainda, alguns fungos, nomeadamente *Candida spp, Aspergillus spp* e *Cryptococcus neoformans*, sendo estes menos frequentes nas infecções urinárias (MINARDI *et al.*, 2011).

Nas mulheres idosas, *Escherichia coli* é o agente patogénico mais frequente nas infecções sintomáticas não complicadas. Cerca de 10 a 20% das infecções nos idosos são originadas por organismos Gram-positivo, contudo, devido à frequente cateterização e ao uso constante de antimicrobianos, surgem outros uropatógenos resistentes como *Pseudomonas aerug*inosa e *Proteus spp*. Uma em cada três infecções nesta faixa etária são polimicrobianas (RONALD, 2002).

Klebsiella spp e *Streptococcus* grupo B são duas a três vezes mais comuns nas ITU de pacientes com diabetes. Os *Enterococcus* e *Escherichia coli* também são responsáveis por ITU em doentes diabéticos (RONALD, 2002).

A *Escherichia* coli nos pacientes com lesões na espinal medula, é o uropatógeno mais frequente, seguida de *Pseudomonas* e *Proteus mirabilis.* Os pacientes cateterizados são mais vulneráveis a *Proteus mirabilis,* apesar de *Eschericia coli* ser mais frequente. Nestes doentes os uropatógenos *Candida spp*, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp* e *Staphylococcus aureus* também têm sido isolados (RONALD, 2002).

1.3 Epidemiologia da infecção do tracto urinário

Tal como a etiologia, a epidemiologia das infecções urinárias depende de factores inerentes ao hospedeiro, factores esses que o pré-dispõem o indivíduo a adquirir uma ITU, como o sexo, a idade, doenças ou malformações no aparelho urinário.

A morbilidade na população pediátrica é elevada, afectando cerca de 10% das crianças, podendo originar uma lesão renal aguda permanente (cicatriz renal) que mais tarde poderá originar hipertensão arterial e insuficiência renal crónica (AMIRLAK *et al.*, 2007). Até ao primeiro ano de vida os meninos são mais afectados do que as meninas, com uma incidência de 8% e 1 a 2%, respectivamente, devido a uma maior ocorrência de anomalias obstrutivas do tracto urinário no sexo masculino (ZORC *et al.*, 2005). Na ausência de uma intervenção cirúrgica para colmatar estas anomalias, a incidência nos meninos é de 0,7% que pode ser diminuída em três vezes quando submetidos a uma circuncisão (excisão do prepúcio) (FELD *et al.*, 2010). A partir de um ano de idade até à idade escolar, 1,4% das meninas adquire uma ITU, em contraste há um decréscimo nos meninos para 0,2%. Na adolescência também se verifica um aumento de infecções urinárias no sexo feminino (FELD *et al.*, 2010).

Nos adultos, a mulher é mais afectada, sendo que a maioria das mulheres (40-50%) ao longo da vida adquire pelo menos uma ITU. Verifica-se um aumento das infecções urinárias na mulher à medida que a idade vai aumentando, devido às diferenças anatómicas existentes entre o sexo feminino e o masculino, que predispõem as mulheres a um maior número de infecções urinárias (HOOTON, 2000; WALKER *et al.*, 2008). Nesta faixa etária as mulheres apresentam uma vida sexual activa, o que constitui um factor de risco devido ao aumento das relações sexuais, fazendo com que 15% adquira uma ITU. Nestas mulheres a ocorrência de infecções urinárias recorrentes é de 27-48% (HOOTON, 2000; RAMZAN *et al.*, 2004; NICOLLE, 2005). A gravidez, também proporciona um aumento das infecções urinárias, podendo ocorrer em 20% das gestações. Cerca de 2% - 9% serão assintomáticas no primeiro trimestre e 30% desenvolvem infecção sintomática (SHEERIN, 2011). Em 25% das infecções urinárias assintomáticas nas mulheres grávidas podem evoluir para uma infecção complicada, denominada pielonefrite aguda (RAMZAN *et al.*, 2004).

Nos homens adultos saudáveis a ocorrência de infecções urinárias é rara sendo que apenas 0,5% dos pacientes do sexo masculino apresenta bacteriúria, contudo, com o aumento da idade também há um aumento da incidência, passando de 1% até aos 18 anos para 4% até aos 60 anos de idade (WALKER *et al.*, 2008; SHEERIN, 2011).

Relativamente aos idosos, a incidência da ITU aumenta drasticamente, atingindo 20% das mulheres e 10% dos homens. Mais de 40% dos idosos internados em instituições de saúde adquirem uma ITU (WALKER *et al.*, 2008; SHEERIN, 2011)

Um elevado número de infecções urinárias está associado a pacientes com determinadas doenças. Afectando 20% dos pacientes com diabetes mellitus, 14% com hipertensão, 80% com hidronefrose (dilatação do rim) e nefrolitíase (processo de formação de cálculos) e mais do que 50% dos cateterizados (RAMZAN *et al.*, 2004).

1.4 Patogénese da infecção do tracto urinário

A patogenicidade das infecções do tracto urinário é um processo complexo, na medida em que nem todos os indivíduos são igualmente susceptíveis a este tipo de infecção. Deste modo a patogenicidade de uma ITU depende de factores inerentes ao hospedeiro e de factores bacterianos (RONALD, 2002; HEFFNER *et al.*, 2008). Os factores inerentes ao hospedeiro podem ser de ordem biológica (como anormalidades no tracto urinário, diabetes mellitus, factores anatómicos, cálculos renais e obstrução urinária), genética (estado não secretor do antigénio do grupo sanguíneo ABO) ou comportamental (relações sexuais, uso de antimicrobianos, de diafragma ou espermicidas) (RAJU *et al.*, 2001; HERRMANN *et al.*, 2002; RONALD, 2002; TABIBIAN *et al.*, 2008).

Cada espécie bacteriana possui mecanismos de patogenicidade distintos e a interacção dinâmica entre o hospedeiro e os uropatógenos propicia a ocorrência de uma ITU (RONALD, 2002; ZASLOFF, 2007). Sendo a aderência dos uropatógenos à mucosa da bexiga uma etapa fundamental para a ocorrência de uma ITU (HOEPELMAN, 2003).

A patogenicidade da infecção urinária depende de uma sucessão de etapas que consiste inicialmente na adesão e colonização bacteriana à mucosa da bexiga, seguida da invasão, sobrevivência e no final do processo infeccioso o uropatógeno causa danos no

hospedeiro (CHROMEK *et al.*, 2008). *Escherichia coli* exibe alguns factores de virulência como, adesinas, sistemas de captação de ferro (sideróforos), síntese de citotoxinas e de serótipos O:K:H específicos (YAMAMOTO, 2007). Estes factores de virulência localizam-se em elementos genéticos específicos denominados de ilhas de patogenicidade, as quais representam um mecanismo de transferência horizontal de genes de factores de virulência entre organismos da mesma espécie ou entre espécies relacionadas (YAMAMOTO, 2007).

1.4.1 Mecanismos de defesa do sistema urinário

Em condições normais, o sistema urinário impede o desenvolvimento de microrganismos e consequentes processos infecciosos, através de uma série de mecanismos de defesa (Tabela 1).

Tabela 1 - Mecanismos de defesa do sistema urinário do hospedeiro (adaptado de SHEERIN, 2011).

Mecanismos de defesa
Fluxo de urina unidireccional
Esvaziamento completo da bexiga
Bactérias comensais
Neutrófilos
Complemento
Péptidos antimicrobianos
- Defensinas
- Catelicidinas
Baixo pH da urina
Elevada osmolaridade
Proteína Tamm-Horsfall (uromodulina)
Estado secretor do antigénio do grupo sanguíneo ABO

Dos mecanismos de defesa do hospedeiro, fazem parte o fluxo unidireccional de urina dos rins para a bexiga e a micção periódica com esvaziamento completo da bexiga (HOEPELMAN, 2003). A composição da urina constitui outro mecanismo de defesa do

hospedeiro, uma vez que, representa um ambiente hostil que impede o crescimento bacteriano devido à elevada osmolaridade e baixo pH (RAJU *et al.*, 2001; SU, 2008).

Na fase inicial do processo infeccioso (Figura 1), as defesas inatas do hospedeiro impedem a manifestação dos factores de virulência dos agentes patogénicos. As adesinas atacam a superfície epitelial e tentam mover-se através dos flagelos em direcção aos rins contra o fluxo urinário (SCHILLING *et al.*, 2001; ZASLOFF, 2007). As proteínas Tamm-Horsfall (uromodulina), abundantes no tracto urinário impedem a aderência dos uropatógenos às células epiteliais, através da interacção que estabelecem com as fímbrias, nomeadamente as de *Escherichia coli* (ZASLOFF, 2007). As defesas inatas do hospedeiro controlam a proliferação das bactérias e a disseminação da infecção, porém, se o microrganismo conseguir resistir e invadir algum segmento do tracto urinário, será necessário estimular o desenvolvimento de uma resposta imune adaptativa.

Com a finalidade de combater a infecção, as células epiteliais reagem de forma diferente, produzindo substâncias nocivas, como os péptidos antimicrobianos, mais concretamente óxido nítrico, defensinas e catelicidinas que impedem a aderência bacteriana às células epiteliais. A esfoliação e eliminação das células epiteliais superficiais, permite eliminar as bactérias presentes na bexiga, constituindo deste modo um mecanismo de defesa. Apesar destas respostas inatas, que funcionam como primeira linha de defesa, os uropatógenos podem persistir ou mesmo multiplicar-se invadindo o hospedeiro (CHROMEK *et al.*, 2008; SHEERIN, 2011). Aquando da invasão do hospedeiro, os receptores "toll-like", maior sensor lipopolissacarídeo ainda como resposta à defesa inata, estimula a produção de interleucina-8 (IL8) que por sua vez por quimiotaxia atrai os leucócitos ao local onde o antigénio foi detectado (ZASLOFF, 2007). Em resposta aos uropatógenos, também são libertadas quimiocinas (activam as células do sistema imunológico) e citocinas pró-inflamtatórias (atraem células do sistema imunológico) que, por sua vez, promovem a activação e penetração dos leucócitos através do urotélio (SHEERIN, 2011). Os neutrófilos desempenham uma função crucial no combate à infecção urinária, pois são responsáveis por eliminar células bacterianas opsonisadas, ou seja, bactérias revestidas por moléculas do sistema complemento. Estas opsoninas ligam-se a receptores específicos presentes nos neutrófilos e aumentam a eficiência de fagocitose.

As células epiteliais colonizadas por antigénios e pela proteína Tamm-Horsfall sofrem apoptose e posteriormente são eliminadas na urina (SHEERIN, 2011).

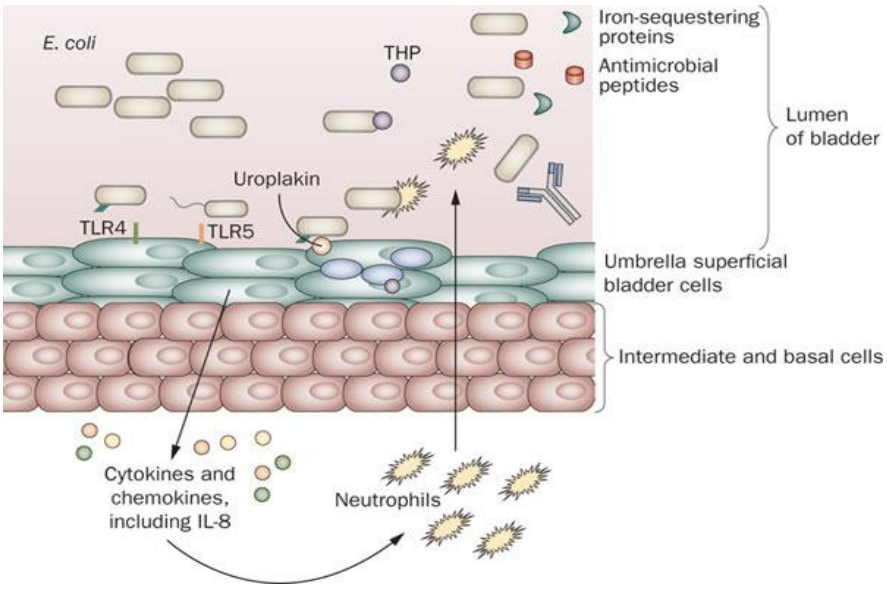


Figura 1 - Interacção do uropatógeno *Escherichia coli* com os componentes do sistema imunitário (adaptado de NIELUBOWICZ *et al*., 2010)

1.4.2 Vias de infecção

Existem três vias através das quais os microrganismos podem atingir o tracto urinário, via ascendente, via linfática e via hematogénica (WALKER *et al.*, 2008). A via ascendente é a forma de entrada mais frequente, por isso, as infecções da bexiga (cistite) são mais comuns do que as infecções renais (pielonefrite) (MOURA *et al.*, 2009). Em indivíduos saudáveis, a maioria dos uropatógenos provêm da flora bacteriana normal intestinal, como *Escherichia coli*. Como consequência da falha das defesas do hospedeiro e/ou acção de factores predisponentes, estes uropatógenos colonizam o meato urinário das mulheres e dos homens, através do qual entram na uretra onde podem permanecer ou ascender ao longo das vias urinárias, até alcançarem a bexiga, os ureteres e, por fim, os rins (HERRMANN *et al.*, 2002; WALKER *et al.*, 2008; TENKE, 2011). Nas mulheres a colonização por patogéneos na vagina, mais concretamente no períneo e na área periuretral, é considerada um pré-requisito para ocorrência de infecção urinária, devido à ascensão dos uropatógenos à bexiga através da uretra (RAJU *et al.*, 2001; WALKER *et al.*, 2008). A persistência ou a reincidência de cistites pode levar à progressão da infecção podendo, desta forma, estender-se ao tracto urinário superior, quando os uropatógenos

ascendem da bexiga, através dos ureteres até à pelve renal e posteriormente penetram no parênquima renal, causando pielonefrite. Este tipo de infecção pode ocorrer em 50% dos pacientes que apresentam uma cistite estabelecida (TENKE, 2011).

O desenvolvimento de uma pielonefrite via hematogénica, em indivíduos saudáveis é pouco comum, ocorrendo apenas em pacientes com bacteremia causada por *Staphylococcus aureus* ou em pacientes com fungos, nomeadamente *Candida,* presentes na corrente sanguínea. Estes microrganismos têm origem oral em pacientes imunodeprimidos (WALKER *et al.*, 2008; TENKE, 2011).

Existem poucas evidências relativamente à última via de infecção do tracto urinário em humanos, ou seja, a via linfática. Esta poderá ocorrer em casos ocasionais quando, bactérias situadas em órgãos adjacentes, podem através dos canais linfáticos atingir o tracto urinário (TENKE, 2011).

1.4.3 Manifestações clínicas

O diagnóstico da ITU na maioria dos casos é realizado com base nas manifestações clínicas, sendo apenas realizados exames laboratoriais quando se suspeita de infecções urinárias complicadas ou recorrentes (TENKE, 2011). A classificação das ITU e a diferenciação das respectivas manifestações clínicas é bastante útil, na medida em que permite associar determinados sintomas com a localização e severidade da infecção (Tabela 2) (SAADEH *et al.*, 2011).

Tabela 2 - Manifestações clínicas de acordo com o tipo de ITU (adaptado de GRABE *et al.*, 2011).

Categoria	Definição	Manifestações clínicas
1	Cistite aguda não complicada na mulher e ITU aguda não complicada na mulher	Disúria, urgência, frequência, dor de localização suprapúbica, sem sintomas urinários nas 4 semanas antecedentes ao episódio
2	Pielonefrite aguda não complicada	Febre, arrepios, dor lombar; outros diagnósticos excluídos; Sem registo ou evidências clínicas de anomalias urológicas (ultra-sonografia, radiografia)
3	ITU complicada	Combinação de sintomas descritos nas categorias 1 e 2; um ou mais factores associados com ITU complicada: Presença de cateter urinário; Obstrução urinária; Bexiga neurogénica; Anomalia funcional/estrutural do tracto urinário; Refluxo vesico-uretral; Imunodepressão; Agentes uropatógenos multirresistentes; Manipulação urológica; Insuficiência crónica renal;
4	Bacteriúria assintomática	Sem sintomas urinários
5	ITU recorrente	Pelos menos 3 episódios de ITU não complicada comprovados por cultura nos últimos 12meses: apenas para mulheres; ausência de anomalia estrutural/funcional

Apesar das manifestações clínicas descritas de acordo com a localização e severidade da ITU (Tabela 2), corresponderem à generalidade dos pacientes, há factores inerentes ao paciente que influenciam as manifestações clínicas reveladas. Deste modo, devido ao facto das manifestações clínicas da ITU dependerem da idade do paciente afectado, torna-se necessário destacar os latentes, os bebés e as crianças, que apresentam manifestações clínicas inespecíficas (FELD *et al.*, 2010; SAADEH *et al.*, 2011). Em lactentes com três meses de idade, para além da febre, podem surgir manifestações clínicas como, hipotermia, vómitos, diarreia, icterícia, falta de apetite, urina fétida, irritabilidade, hematúria. Em lactentes, dos 3 meses até 1 ano de idade, as manifestações clínicas são cada vez mais específicos de uma ITU, sendo a urina turva e fétida, frequência urinária ou hematúria (FELD *et al.*, 2010). O estado febril em lactentes e crianças, com diagnóstico clínico de ITU, surge como uma manifestação clínica relevante, uma vez que, a presença de febre alta (≥39ºC) surge como indicador de pielonefrite, ao contrário da ausência de febre (≤38ºC) que surge como indicador de cistite (SAADEH *et al.*, 2011).

Os idosos correspondem ao grupo etário mais afectado por bacteriúria assintomática (RODHE *et al.*, 2006; SHEIKH *et al.*, 2011). Neste tipo de infecção o diagnóstico é mais complexo devido à inexistência de manifestações clínicas, por outro lado, a incidência de bacteriúria assintomática tende a aumentar com o decorrer da idade (SHEIKH *et al.*, 2011). Em ambulatório a prevalência deste tipo de ITU, é inferior a 5% nas mulheres até meia-idade, aumentando para 10% aos 70 anos, e ainda, para 20% aos 80 anos de vida. Deste modo, as mulheres são mais afectadas por bacteriúria assintomática comparativamente com os homens que, até à meia-idade a prevalência é de 1% aumentando para 5-10% aos 80 anos (RODHE *et al.*, 2006).

1.4.4 Factores de risco

Existem diversos factores, extrínsecos ou intrínsecos que alteram os mecanismos de defesa do hospedeiro e que aumentam o risco de desenvolvimento de uma infecção urinária (SU, 2008).

A cateterização e procedimentos invasivos correspondem a alguns dos factores extrínsecos responsáveis pelo aumento da susceptibilidade de desenvolvimento de uma infecção urinária. A quantidade de factores intrínsecos que podem promover uma ITU é bem superior comparativamente aos factores extrínsecos, dos quais fazem parte o sexo, a idade, gravidez, cálculos renais, tumores, estenose uretral, doenças neurológicas, refluxo vesico-uretral, sistema imunitário vulnerável, diabetes mellitus, dilatação da próstata, entre outros (RAMZAN *et al.*, 2004).

A infecção do tracto urinário afecta pacientes de todas as idades, contudo as mulheres adquirem mais infecções urinárias comparativamente com os homens, devido às diferenças anatómicas existentes entre ambos os sexos (HAIDER *et al.*, 2010; MINARDI *et al.*, 2011). Os homens são menos susceptíveis à ITU devido a factores como a grande distância entre o ânus e o meato urinário, o ambiente seco em redor da uretra masculina, da actividade antibacteriana do líquido prostático (HOOTON, 2000). A ITU nos homens saudáveis está muitas vezes associada a relações sexuais com mulheres infectadas, com a homossexualidade e ainda com a ausência de circuncisão (HOOTON, 2000; BROOK, 2004).

Nos homens com o decorrer da idade, infecções do tracto urinário inferior devido ao aumento da próstata afectam 25% da população masculina, no entanto, este tipo de infecção é ainda mais frequente (43%) em indivíduos com idade superior a 60 anos (MCNICHOLAS *et al.*, 2011).

As mulheres são mais susceptíveis a uma ITU do que os homens devido aos seguintes factores de risco, uretra curta e próxima do ânus, esvaziamento incompleto da bexiga, ITU recente ou recorrente, relações sexuais, presença de diafragma ou uso de espermicidas, perturbação da flora bacteriana normal (uso recente de antimicrobianos, alteração da flora vaginal após a menopausa), gravidez, história familiar de ITU e ainda estado não secretor (SU, 2008; SHEERIN, 2011).

Em pacientes com diabetes mellitus, a presença de elevadas concentrações de glicose na urina pode funcionar como meio de cultura, promovendo o crescimento de uropatógenos (CHEN *et al.*, 2009). O sistema imunológico debilitado, nestes pacientes pode diminuir as defesas do hospedeiro no combate à ITU (CHEN *et al.*, 2009).

Os pacientes cateterizados constituem mais um grupo de risco, uma vez que durante a hospitalização o uso de dispositivos (cateteres) é frequentemente aplicado e muitas vezes desnecessário, colocando desta forma os pacientes mais susceptíveis a infecções urinárias (JACOBSEN *et al.*, 2008). Cerca de 21 a 50% dos pacientes hospitalizados são cateterizados culminando em infecções urinárias devido à inserção destes dispositivos. Este procedimento é responsável por 40% das infecções urinárias sucedidas em hospitais e lares de idosos e de 80% de todas as ITU nosocomiais (JACOBSEN *et al.*, 2008). O cateter pode ser responsável por transportar microrganismos da uretra para o interior da bexiga, ou mesmo servir de alvo ao desenvolvimento de um biofilme bacteriano na sua superfície interna e externa, justificando desta forma a elevada frequência de infecções urinárias associadas a este dispositivo (WARREN, 2001; TENKE *et al.*, 2006).

Em 2011, a AEU (Associação Europeia de Urologia) enumerou os factores de risco que potenciam o desenvolvimento de uma ITU (Tabela 3).

Tabela 3 - Factores de risco das ITU (adaptado de GRABE *et al.*, 2011).

Tipo	Categoria do factor de risco	Exemplos de factores de risco
O	Desconhecido/associado ao factor de risco	- Mulheres saudáveis na pré-menopausa
R	Factor de risco de ITU recorrente, mas sem risco de evolução severa	- Comportamento sexual, dispositivos contraceptivos - Deficiência hormonal na pós-menopausa - Tipo secretor de alguns grupos sanguíneos - Diabetes mellitus controlado
E	Factores de risco extra-urogenital, com risco ou evolução mais severa	- Gravidez - Sexo masculino - Diabetes mellitus mal controlados - Imunossupressão relevante* - Doenças do tecido conjuntivo* - Recém-nascidos prematuros
N	Doença nefropática, com risco de evolução mais severa	- Insuficiência renal relevante* - Nefropatia policística
U	Factor de risco urológico, com risco ou evolução mais severa, que pode ser resolvido durante o tratamento	- Obstrução uretral (cálculo renal, estenose) - Pequenos períodos de cateterização do tracto urinário - Bacteriúria assintomática** - Disfunção de bexiga neurogénica controlada - Cirurgia urológica
C	Cateterização urinária permanente e factores de risco urológicos não resolvidos, com risco de evolução mais severa	- Tratamento com longos períodos de cateterização do tracto urinário - Obstrução urinária não resolvida - Bexiga neurogénica mal controlada

* Não está bem definido; ** geralmente em combinação com outros factores de risco (gravidez, intervenção urológica)

1.5 Diagnóstico laboratorial da infecção do tracto urinário

O diagnóstico preciso é de extrema importância na medida que permite a selecção do tratamento adequado ao combate da infecção, impedindo que esta evolua para estágios mais severos, diminuindo deste modo, as taxas de morbilidade e mortalidade associadas a este tipo de infecção (INFECTION, 1999; ARJUNAN *et al.*, 2010).

Quando a realização de análises à urina e respectivo antibiograma são solicitados, torna-se necessário proceder à recolha de urina de forma asséptica para garantir que os resultados obtidos sejam fidedignos. Após a recolha, a urina pode ser analisada através de testes de tiras reactivas, análise sumária ou citoquímica de urina ou exame cultural de urina (HEFFNER *et al.*, 2008). As tiras reactivas permitem aceder a algumas propriedades da urina, contudo, as mais relevantes consistem na detecção da presença de nitritos, resultantes do metabolismo de nitratos (abundante na urina) por bactérias entéricas Gram-negativo. Estas tiras reactivas também permitem detectar a esterase leucocitária, que indica a presença de leucócitos na urina ou a detecção de hemoglobina

(SCHMIEMANN *et al.*, 2010). Este método, indirecto, é apenas orientativo, podendo conduzir a falsos negativos, uma vez que não é afirmativo o suficiente para excluir com precisão a presença de uma infecção urinária (HEFFNER *et al.*, 2008).

A análise sumária à urina permite determinar parâmetros como a densidade, o pH, glicose entre outros, também inclui a observação microscópica do sedimento urinário. O teste de fita e a análise sumária à urina quando combinados permitem obter resultados mais fiáveis do que os obtidos quando aplicados individualmente (SMITH, 2004).

O método mais eficaz no diagnóstico de infecção urinária consiste no exame bacteriológico à urina, permitindo a identificação do uropatógeno e a realização do teste de susceptibilidade aos antimicrobianos (SCHMIEMANN *et al.*, 2010). No entanto, a obtenção dos resultados do exame bacteriológico não é imediata quando comparado com o teste de tira reactiva e com a análise sumária à urina. Deste modo, o tratamento das infecções urinárias baseia-se apenas nas manifestações clínicas e nos testes que permitem a obtenção de resultados imediatos, com vista à instituição terapêutica empírica. No entanto, tendo em conta os resultados do exame cultural e do respectivo teste de susceptibilidade poderá ser necessário reavaliar o tratamento inicialmente prescrito (JOHANSEN *et al.*, 2011).

Segundo a AEU apenas é considerado infecção do tracto urinário se os resultados culturais obtidos, de acordo com a localização da infecção e respectivas manifestações clínicas, forem os seguintes (GRABE *et al.*, 2011):

1. mais de 10 leucócitos/ mm^3 e valores superiores a 10^3 UFC mL^{-1} para cistite aguda não complicada na mulher e ITU aguda não complicada na mulher;
2. mais de 10 leucócitos/ mm^3 e valores superiores a 10^4 UFC mL^{-1} para o diagnóstico de pielonefrite aguda não complicada;
3. mais de 10 leucócitos/ mm^3 e valores superiores a 10^5 UFC mL^{-1} em mulheres e 10^5 em homens ou em mulheres (quando a urina é obtida por cateterização) para o diagnóstico de ITU complicada;
4. mais de 10 leucócitos/ mm^3 e valores superiores a 10^5 UFC mL^{-1} em duas culturas consecutivas de urina de fluxo médio com intervalo superior a 24 horas entre a recolha das amostras, para o diagnóstico de bacteriúria assintomática

5. valores inferiores a 10^3 UFC mL^{-1} para o diagnóstico de ITU recorrente.

Todas as amostras de urina são colhidas pela técnica de jacto médio, a qual é frequentemente utilizada. Nesta técnica é fundamental a higienização da região urogenital para eliminar possíveis microrganismos uretrais contaminantes. Após a higienização, o paciente inicia a micção controlada, uma vez que, apenas a porção média de urina deverá ser recolhida para um recipiente esterilizado, desprezando a porção inicial e final (WALKER *et al.*, 2008). Compreensivelmente, nem sempre a técnica de jacto médio é realizada desta forma, incluindo em muitos casos o volume total de urina, sendo mais susceptível de microrganismos contaminantes uretrais (WALKER *et al.*, 2008). A aplicação desta técnica em crianças é um pouco mais complexa, uma vez que não controlam o esfíncter vesical. Nestes casos, deve-se recorrer a técnicas invasivas de colheita como a punção vesical supra-púbica e o cateterismo uretral, ou ainda, a métodos de colheita inespecíficos como o saco colector de urina (ZORC *et al.*, 2005).

Em casos pontuais é necessário recorrer a realização de exames imagiológicos que permitem percepcionar a anatomia do tracto urinário bem como as suas dimensões, avaliando se existem anomalias estruturais ou anatómicas.

1.6 Mecanismos de acção dos antimicrobianos

O conhecimento dos mecanismos de acção dos antimicrobianos contra as bactérias é crucial para perceber como é que as bactérias desenvolvem resistências a estas drogas terapêuticas (WAGENLEHNER, 2004). De acordo com o modo como os antimicrobianos actuam sobre as bactérias, podem ser classificados como bacteriostáticos, inibindo apenas o crescimento bacteriano, ou como bactericidas quando capazes de erradicar os agentes bacterianos (KOHANSKI *et al.*, 2007). Os antimicrobianos bactericidas têm maior relevância do ponto de vista terapêutico, contudo, existem estudos que apoiam a teoria de que a conjugação de ambos promove o sucesso do tratamento. Por outro lado, em determinadas doenças a adição de um agente bacteriostático pode complicar o tratamento (FINBERG *et al.*, 2004; LEEKHA *et al.*, 2011).

Os antimicrobianos que interferem ao nível da síntese da parede celular ou com a

actividade de enzimas bacterianas essenciais, é mais provável que se comportem como bactericidas comparativamente com os agentes antimicrobianos que inibem a síntese proteica (FINBERG *et al.*, 2004; KOHANSKI *et al.*, 2007; LEEKHA *et al.*, 2011). Contudo, um antimicrobiano pode comportar-se como bacteriostático para determinadas bactérias e ser bactericida para outras (FINBERG *et al.*, 2004; LEEKHA *et al.*, 2011). Dos antimicrobianos bactericidas estão incluídos os β-lactâmicos, glicopeptídeos, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, polimixinas, nitrofuranos e lipopeptídeos. Por outro lado, as sulfonamidas, tetraciclinas e macrólidos são antimicrobianos bacteriostáticos (FINBERG *et al.*, 2004; ALEKSHUN *et al.*, 2007; KOHANSKI *et al.*, 2010; LEEKHA *et al.*, 2011).

A maioria dos antimicrobianos usados no tratamento de infecções é classificada de acordo o seu principal mecanismo de acção (Figura 2) (TENOVER, 2006). Os principais mecanismos de acção dos antimicrobianos são, interferência com a síntese da parede celular, inibição da síntese proteica, inibição da síntese de ácidos nucleicos e inibição da síntese do ácido fólico (ANDERSSON, 2004; TENOVER, 2006). A ruptura da estrutura da membrana celular bacteriana, provocada por polimixinas e lipopeptídeos, pode ser considerada como o quinto mecanismo de acção dos antimicrobianos, contudo, devido à sua escassa caracterização, não é considerado do ponto de vista clínico tão útil comparativamente com os restantes mecanismos de acção (TENOVER, 2006).

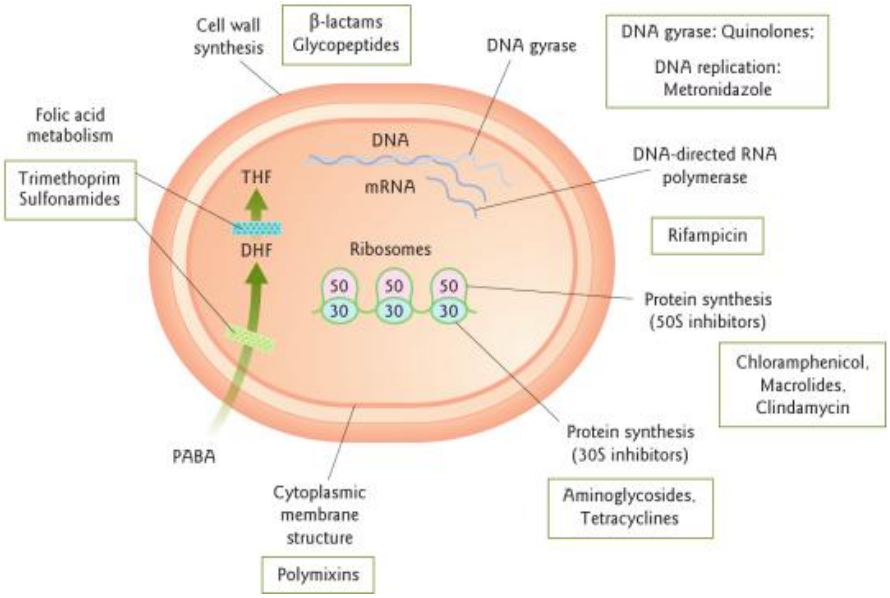


Figura 2 - Mecanismos de acção dos agentes antimicrobianos comuns (adaptado de SHETTY *et al.*, 2009)

1.6.1 Interferência com a síntese da parede celular

Os antimicrobianos β-lactâmicos e os glicopeptídeos correspondem aos principais antimicrobianos disponíveis para o tratamento de infecções causadas por bactérias Gam-positivo. Os antimicrobianos β-lactâmicos (as penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes, monobactâmicos) e os glicopeptídeos são agentes bactericidas que são responsáveis por interferir na síntese da parede celular bacteriana e activar o seu sistema autolítico endógeno, assim como os inibidores de β-lactamases (ácido clavulânico, tazobactam e sulbactam) (MARÍN *et al.*, 2003; TENOVER, 2006).

O peptidoglicano é o constituinte essencial da parede celular das bactérias e é crucial para a sua sobrevivência, existindo em maior quantidade nas bactérias Gram-positivo que nas bactérias Gram-negativo (MARÍN *et al.*, 2003; RANG *et al.*, 2004). O estabelecimento de pontes interpeptídicas entre cadeias vizinhas de peptidoglicano em crescimento é realizado por proteínas com actividade enzimática (transpeptidases e carboxipeptidases). Essas pontes interpeptídicas são denominadas de Proteínas ligadoras de Penicilina (PLPs) e é a estas que os β-lactâmicos (análogos do dipeptídeo terminal D-Ala-D-Ala do peptidoglicano) se ligam, diminuindo a síntese de peptidoglicano e aumentando a quantidade de autolisinas (hidrolases endógenas do peptidoglicano), provocando a lise celular, seguida da morte da bactéria (Figura 3) (MARÍN *et al.*, 2003; RANG *et al.*, 2004; DRAWZ *et al.*, 2010; KOHANSKI *et al.*, 2010).

Os glicopeptídeos interferem com a síntese da parede celular ligando-se ao C-terminal dos resíduos precursores do peptidoglicano, D-Ala-D-Ala, interferindo deste modo, com a formação normal da parede, provocando inibição das reacções de transglicosilação e transpeptidação das novas cadeias de peptidoglicano, resultando na morte celular bacteriana (DEPARDIEU *et al.*, 2007). Muitos agentes patogénicos Gram-positivo são susceptíveis aos glicopeptídeos, como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Clostridium* e *Corynebacterium* (MÉNDEZ-ÁLVAREZ *et al.*, 2000). Por outro lado, algumas bactérias Gram-positivo são intrinsecamente resistentes aos glicopeptídeos, como *Enterococcus casseliflavus, Enterococcus flavescens, Enterococcus gallinarum* e muitos *Lactobacillus*, devido (MÉNDEZ-ÁLVAREZ *et al.*, 2000). A resistência intrínseca de bactérias do género *Enterococcus* à vancomicina está relacionada com a alteração do alvo

molecular no qual este antimicrobiano actua, ou seja, pela alteração de precursores de peptidoglicano (LECLERCQ, 2009). Em Enterococcus *spp* foram descritos seis genes de resistência aos glicopeptídeos, dos quais, apenas um (*van*C), corresponde à resistência intrínseca e os restantes a resistência adquirida (*van*A, *van*B, *van*D, *van*E e *van*G) (COURVALIN, 2006).

A maioria das bactérias Gram-negativo são resistentes a este grupo de antimicrobianos devido à impermeabilidade da membrana externa que impede o antimicrobiano atravessar os invólucros bacterianos e, consequentemente, atingir o local de acção, ou seja, o C-terminal dos resíduos precursores do peptidoglicano (MÉNDEZ-ÁLVAREZ *et al.*, 2000).

1.6.2 Inibição da síntese proteica

Os antimicrobianos com mecanismo de acção ao nível da síntese proteica ligam-se às duas subunidades ribossomais (30S e 50S), inibindo a síntese proteica (DAVID, 2008).

Os macrólidos, clindamicina, cloranfenicol, oxazolidinonas, estreptograminas correspondem às classes de antimicrobianos responsáveis pela inibição da síntese proteica, quando estabelecida a ligação destes antimicrobianos à subunidade ribossomal 50S (RANG *et al.*, 2004; KOHANSKI *et al.*, 2010). As oxazolidinonas bloqueiam o funcionamento da subunidade ribossomal 50S ao nível da iniciação da tradução, enquanto que os restantes antimicrobianos bloqueiam o acesso da peptidil-tRNA à subunidade ribossomal 50S bloqueando acção da peptidil transferase o que, consequentemente, impede a formação de pontes peptídicas entre os aminoácidos da cadeia em desenvolvimento, ou seja, impede a transpeptidação (KOHANSKI *et al.*, 2010).

Os aminoglicosídeos, tetraciclinas e a espectinomicina inibem a síntese proteica bloqueando a subunidade ribossomal 30S. As tetraciclinas bloqueiam a ligação do aminoacil-tRNA ao ribossoma, enquanto que a espectinomicina interfere com a estabilização da ligação da peptidil-tRNA ao ribossoma, inibindo o alongamento da cadeia peptídica. Não originam, contudo, proteínas aberrantes (mistranslation) (KOHANSKI *et al.*, 2008; KOHANSKI *et al.*, 2010). A interacção entre os aminoglicosídeos e a subunidade ribossomal 30S (Figura 3) ao provocar a leitura incorrecta do código genético permite,

consequentemente, a incorporação de aminoácidos incorrectos na cadeia polipeptídica que está a ser sintetizada no ribossoma. A incorporação de proteínas aberrantes no interior da parede celular promove um aumento da absorção do antimicrobiano provocando a morte celular bacteriana (HERMANN, 2007; WONG *et al.*, 2009; KOHANSKI *et al.*, 2010).

1.6.3 Inibição da síntese de ácidos nucleicos

As quinolonas actuam sobre a replicação dos ácidos nucleicos (Figura 3) interferindo com mecanismos complexos que intervêm no enrolamento do DNA, ligando-se a à DNA girase (topoisomerase II) e à topoisomerase IV (TENOVER, 2006; KOHANSKI *et al.*, 2010). A topoisomerase II e IV apresentam estruturas semelhantes, possuindo duas subunidades, a girase A (Gyr-A) e a girase B (Gyr-B) (DRLICA *et al.*, 2008).

A topoisomerase II tem como função separar as duas cadeias de DNA possibilitando a sua replicação, no entanto, as quinolonas ligam-se ao pares no local que seria destinado ao DNA, ou seja, a subunidade Gyr-A, impedindo que este se ligue e, consequentemente, inibindo a sua replicação (HAWKEY, 2003). A topoisomerase IV intervém após a replicação do DNA, removendo as ligações existentes entre as duas cadeias de DNA replicadas e intervém no desenrolamento do DNA. O mecanismo de ligação desta topoisomerase é idêntico ao descrito para a topoisomerase do tipo II (HAWKEY, 2003). O principal mecanismo de acção das quinolonas nas bactérias Gram-negativo é através da inibição da topoisomerase II, enquanto que nas bactérias Gram-positivo a inibição da topoisomerase IV é mais relevante (BAMBEKE *et al.*, 2010). A ligação das quinolonas a estas topoisomerases leva à quebra da cadeia dupla de DNA e, eventualmente, à morte celular (TENOVER, 2006; KOHANSKI *et al.*, 2010).

As rifampicinas são consideradas bactericidas no combate a infecções causadas por bactérias Gram-positivo e bacteriostáticas quando o agente bacteriano é Gram-negativo (KOHANSKI *et al.*, 2010). A rifamicina liga-se à RNA polimerase dependente de DNA inibindo esta enzima. Este antimicrobiano penetra nas células fagocíticas podendo destruir os microrganismos intracelulares, incluindo o bacilo da tuberculose, sendo assim um dos agentes mais activos contra esta bactéria (RANG *et al.*, 2004; FLOSS *et al.*, 2005).

1.6.4 Inibição da síntese do ácido fólico

O sulfametoxazol e o trimetropim pertencem ao grupo das sulfonamidas são substâncias bacteriostáticas que inibem a síntese bacteriana do ácido tetrahidrofólico (THF), que corresponde à forma fisiologicamente activa do ácido fólico e a um cofactor necessário na síntese de purinas e timidinas e de DNA bacteriano (MASTERS *et al.*, 2003; RANG *et al.*, 2004). O sulfametoxazol é um análogo estrutural do ácido para-aminobenzóico (PABA), responsável por inibir a síntese do ácido dihidropteróico (DHF). Por outro lado, o trimetropim é uma estrutura análoga da porção pteridina do ácido dihidropteróico que compete com a dihidrofolato redutase inibindo a produção de ácido dihidrofolato e, consequentemente, a produção de ácido tetrahidrofólico (MASTERS *et al.*, 2003; RANG *et al.*, 2004). A acção destes dois antimicrobianos, bloqueia duas enzimas que são cruciais à sobrevivência da bactéria, o que resulta na erradicação da mesma, devido ao efeito bactericida destes antimicrobianos quando aplicados em conjunto (Sulfametoxazol+Trimetropim) (MASTERS *et al.*, 2003).

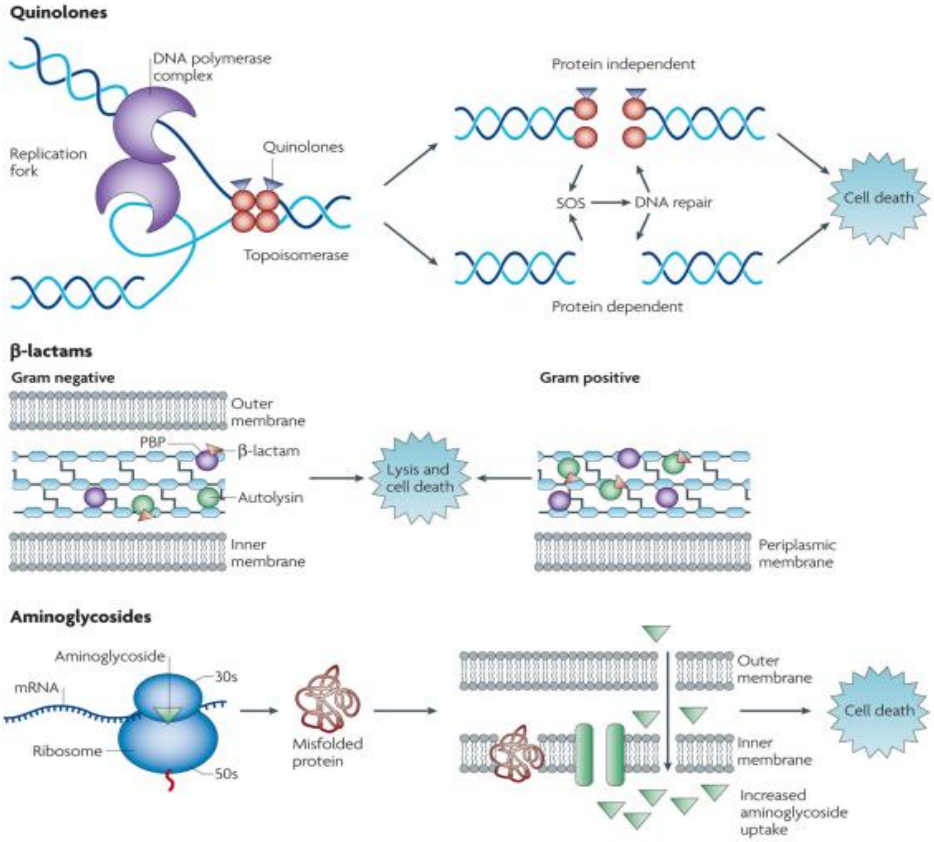


Figura 3 - Interacção entre os antimicrobianos e os alvos bacterianos e respectivos mecanismos de morte celular (adapatado de KOHANSKI *et al*., 2010).

1.7 Resistência antimicrobiana

A resistência de uma bactéria a um antimicrobiano pode resultar de mecanismos intrínsecos ou adquiridos. Os mecanismos intrínsecos ocorrem naturalmente em genes localizados no cromossoma bacteriano e portanto, são inerentes às bactérias. Fazem parte destes as β-lactamases AmpC de bactérias Gram-negativo. Estes mecanismos intrínsecos estão relacionados com a ausência do alvo ou com a presença de alvos com baixa afinidade, permeabilidade celular reduzida e ainda com sistemas de efluxo de bactérias multirresistentes (ALEKSHUN *et al.*, 2007; AMMOR *et al.*, 2008). Deste modo, na resistência natural, a bactéria é sempre resistente a esse antimicrobiano, por outro lado, na resistência adquirida, a bactéria é inicialmente sensível a um determinado antimicrobiano, mas devido a diversos mecanismos torna-se resistente (BOCKSTAEL *et al.*, 2009). A resistência antimicrobiana adquirida pode ocorrer devido a uma mutação no gene do cromossoma que consiste no alvo do antimicrobiano ou por transferência horizontal de genes, mais concretamente de elementos genéticos móveis que são mais prováveis de serem transmitidos (ALEKSHUN *et al.*, 2007; AMMOR *et al.*, 2008).

A aplicação de antimicrobianos na clínica permitiu diminuir a morbilidade e a mortalidade associadas a infecções severas e a infecções que colocam os pacientes em risco de vida. O uso abusivo destas substâncias terapêuticas fomentou, contudo, o aumento da resistência antimicrobiana tornando-se num problema de saúde pública, na medida em que compromete a saúde humana devido ao aumento da morbilidade e mortalidade incrementada pelo insucesso terapêutico (GALES *et al.*, 2001; WAGENLEHNER, 2004; COLLIGNON *et al.*, 2009). A administração de antimicrobianos de largo espectro, substituindo uma terapia antimicrobiana específica, origina o insucesso terapêutico e, consequentemente, um aumento da resistência (NIMRI, 2010). Bactérias mutantes, que têm a capacidade de resistir à acção inibitória de um determinado antimicrobiano, apresentam vantagem selectiva relativamente às não mutantes (DAVID, 2008). Neste sentido, a pressão selectiva exercida pelos antimicrobianos sobre os microrganismos nos diversos contextos ambientais (hospitais, comunidade, lares) promove a emergência de clones bacterianos resistentes que, rapidamente, se disseminam geograficamente. A exposição prolongada a antimicrobianos facilita o

desenvolvimento de resistências (DAVID, 2008). *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *Escherichia coli* resistente às cefalosporinas e fluoroquinolonas, *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenemes, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumanni*, ambos resistentes à maioria dos agentes antimicrobianos normalmente utilizados, correspondem a exemplos de estirpes bacterianas que têm vindo a desenvolver padrões de resistência elevados a diversos antimicrobianos (RICE, 2009).

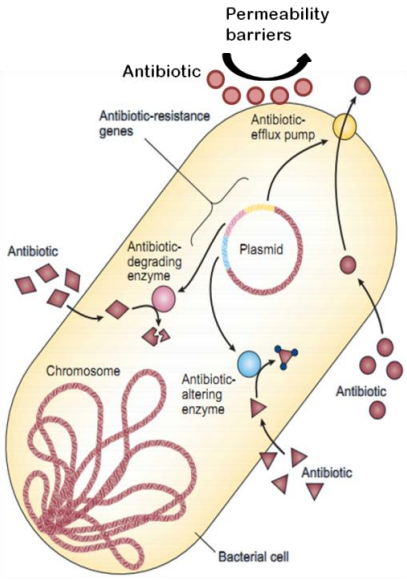
O aumento do número de pacientes com doenças severas, crónicas ou desordens imunitárias também podem contribuir para o aumento da resistência devido à necessidade de internamento mais frequente (WAGENLEHNER, 2004). As propriedades farmacodinâmicas dos agentes antimicrobianos desempenham uma função importante para combater o aumento de resistência, sendo necessário estabelecer a dose de aplicação do fármaco, que poderá depender do tempo ou da concentração que é necessário na erradicação do agente patogénico (LEEKHA *et al.*, 2011).

Os agentes etiológicos responsáveis por infecções urinárias têm revelado um aumento da resistência aos antimicrobianos, em grande parte, devido ao tratamento destas infecções, nomeadamente as que são adquiridas na comunidade, serem realizados de forma empírica, promovendo a emergência de estirpes resistentes como consequência da terapia inadequada (REYNOLDS *et al.*, 2004; IVANCIC *et al.*, 2008; KALANTAR *et al.*, 2008).

Para combater o aumento da resistência antimicrobiana, é necessário conhecer a etiologia das infecções urinárias bem como o padrão de resistência dos principais uropatógenos aos antimicrobianos, que variam ao longo do tempo, nas diferentes áreas geográficas, com o local de infecção, nas diferentes instituições de saúde e nos diferentes grupos etários (REYNOLDS *et al.*, 2004; DAVID, 2008; KALANTAR *et al.*, 2008).

1.7.1 Mecanismos de resistência aos antimicrobianos

Os antimicrobianos devem ter a capacidade de inibir a multiplicação bacteriana ou destruir as bactérias, sem efeitos tóxicos para o hospedeiro. Porém, a resistência desenvolvida pelas bactérias a estas substâncias terapêuticas culmina na perda de controlo do crescimento ou da morte bacteriana. Os genes de resistência adquiridos



podem proporcionar à bactéria vários mecanismos de resistência aos antimicrobianos: modificação/alteração do local alvo de acção do antimicrobiano, inactivação dos antimicrobianos por hidrólise ou modificação, bloqueio de acesso dos antimicrobianos aos respectivos alvos (barreiras de permeabilidade, bombas de efluxo) (Figura 4) (WRIGHT, 2005; MULVEY *et al.*, 2009; OANCEA *et al.*, 2010).

Figura 4 - Mecanismos de resistência aos antimicrobianos (adaptado de LEVY *et al*., 2004).

Modificação/alteração do local alvo de acção do antimicrobiano

A acção dos antimicrobianos, no combate de infecções causadas por bactérias, depende da sua ligação a locais alvos específicos localizados na célula bacteriana (Tabela 4). Estes locais alvos variam de acordo com as diferentes classes de antimicrobianos, contudo, uma alteração na estrutura do local alvo que pode resultar de uma mutação pontual, impede a actuação do antimicrobiano (MULVEY *et al.*, 2009). Este mecanismo de resistência pode ocorrer em todas as classes de antimicrobianos com a excepção dos glicopeptídeos (MORAR *et al.*, 2010).

Inactivação dos antimicrobianos por hidrólise ou modificação

Algumas bactérias produzem enzimas que se localizam no interior ou perto da superfície celular que selectivamente inactivam os antimicrobianos, através da hidrólise ou modificação do antimicrobiano, constituindo deste modo um mecanismo de resistência bacteriana importante a antimicrobianos naturais (Tabela 4) (BOCKSTAEL *et al.*, 2009). A inactivação enzimática de antimicrobianos está associada a elementos genéticos móveis, nomeadamente a plasmídeos (BOCKSTAEL *et al.*, 2009). Bactérias produtoras de enzimas como as β-lactamases, apresentam a capacidade de hidrolisar o anel β-lactâmico de alguns antimicrobianos como as penicilinas e as cefalosporinas,

resultando numa perda da actividade antimicrobiana (WALSH, 2000). Por outro lado, enzimas modificadas podem inactivar antimicrobianos como cloranfenicol e aminoglicosídeos (LEVY *et al.*, 2004).

Bloqueio de acesso dos antimicrobianos aos respectivos alvos

Barreiras de permeabilidade

As células bacterianas, nomeadamente as Gram-negativo (Tabela 4), devido às características da membrana externa, têm uma capacidade intrínseca de restringir a entrada de pequenas moléculas. As bactérias Gram-positivo não possuem esta membrana externa, que nas bactérias Gram-negativo funciona como uma barreira eficaz contra a acção dos antimicrobianos, daí serem menos susceptíveis a estas substâncias terapêuticas (JAYARAMAN, 2009). A entrada de antimicrobianos na membrana externa de bactérias Gram-negativo é mediada por porinas. As bactérias podem desenvolver resistências através da ausência de porinas ou por mutações nestes canais, alterando a sua estrutura e, consequentemente, diminuindo a entrada de antimicrobiano na célula (BOCKSTAEL *et al.*, 2009). As membranas celulares de algumas bactérias, como *Pseudomonas aeruginosa*, são impermeáveis, impedindo a entrada de antimicrobianos na célula. Por outro lado, antimicrobianos com moléculas de grandes dimensões são inactivos contra bactérias Gram-negativo pois não conseguem deslocar-se através dos poros da membrana (BOCKSTAEL *et al.*, 2009).

Bombas de efluxo

As bombas de efluxo não permitem a acumulação de antimicrobiano em concentrações adequados nem a sua permanência durante um período de tempo que permita a actuação desta substância terapêutica (WALSH, 2000). Deste modo, à medida que o antimicrobiano entra na célula é imediatamente bombeado para o exterior sem que atinja o alvo, estando sempre presente em concentrações ineficazes para a erradicação da bactéria, constituindo assim um mecanismo de resistência altamente eficaz (WALSH, 2000; WRIGHT, 2011).

Uma mutação pode desencadear uma sobre-expressão da bomba de efluxo de multi-antimicrobianos originando resistência a uma grande variedade de antimicrobianos. Este mecanismo de resistência é comum tanto em bactérias Gram-negtaivo como em Gram-positivo (Tabela 4) (WALSH, 2000; BOCKSTAEL *et al.*, 2009). Estas bombas de efluxo são responsáveis pela resistência bacteriana aos antimicrobianos como: tetraciclinas, macrólidos, clindamicina, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos e glicopeptídeos (MULVEY *et al.*, 2009).

Tabela 4 - Mecanismos de resistência antimicrobiana e exemplos de bactérias que tenham desenvolvido resistência aos antimicrobianos (adaptado de MULVEY *et al.,* 2009).

Mecanismo	Microrganismo resistentes	Antibiótico afectado pela resistência bacteriana
Inactivação antimicrobiana		
β–lactamase	• *Staphylococcus aureus* • *Haemophilus influenzae* • Enterobacteriaceae*	• Penicilinas • Cefalosporinas
Inactivação enzimática dos aminoglicosídeos	• Enterobacteriaceae	• Gentamicina • Tobramicina
Alteração do local alvo		
Alteração das proteínas ligadoras de penicilina	• *Streptococcus pneumoniae* • *Staphylococcus* resistente à meticilina	• Penicilina • Meticilina • Cloxacilina
Alteração da DNA girase ou da topoisomerase	• *Streptococcus pneumoniae* • Enterobacteriaceae • *Pseudomonas aeruginosa*	• Ciprofloxacina • Levofloxacina • Moxifloxacina
Acesso ao local alvo limitado/bloqueado		
Alteração em porinas ou proteínas da memebrana externa	• Enterobacteriaceae • *Pseudomonas aeruginosa*	• Gentamicina • Tobramicina
Bomba de efluxo	• *Staphylococcus aureus* • *Streptococcus*	• Tetraciclina • Clindamicina • Eritromicina

* Inclui *Escherichia coli* , *Klebsiella spp* , *Proteus spp* , *Enterobacter spp* , *Serratia spp* e *Salmonella spp*

1.7.2 Disseminação da resistência antimicrobiana

Os genes que conferem resistência bacteriana aos antimicrobianos podem ser disseminados. Com algumas excepções, a resistência intrínseca e a resistência resultante de uma mutação são mecanismos de resistência com pouca probabilidade de serem transmitidos (ALEKSHUN et al., 2007; AMMOR et al., 2008). A transferência horizontal corresponde ao mecanismo mais comum de aquisição de genes de resistência aos antimicrobianos, o qual pode ocorrer entre estirpes da mesma espécie ou entre diferentes espécies ou géneros bacterianos. Deste modo, existem três processos distintos de transferência horizontal de genes de resistência, que são denominados, transformação, transdução e conjugação (Figura 5).

No processo de transformação uma bactéria capta e incorpora segmentos de DNA livre provenientes da lise de outra célula bacteriana, podendo o gene de resistência ser incorporado no cromossoma ou no plasmídeo da célula receptora (Figura 5). Os genes de resistência transferidos de uma célula bacteriana para outra receptora podem ser integrados no cromossoma desta célula receptora (por lisogenia). Quando a transferência destes genes de resistência é mediada por bacteriófagos é denominada de transdução (Figura 5) (FURUYA *et al.*, 2006).

Na conjugação (Figura 5), a aquisição de genes de resistência aos antimicrobianos ocorre como resultado do contacto directo de duas células bacterianas através do qual plasmídeos, transposões ou integrões disseminam para a célula bacteriana receptora. Ao contrário dos transposões e dos integrões, os plasmídeos apresentam a capacidade de se replicar autonomamente (FURUYA *et al.*, 2006). Na conjugação, a transferência de plasmídeos que contém genes de resistência, entre células bacterianas Gram-negativo, pode ocorrer através de *pili* sexuais que estabelecem contacto entre as duas bactérias (TENOVER, 2006). No caso das bactérias Gram-positivo o mecanismo de conjugação é normalmente iniciado pela produção de feromonas que facilitam a agregação de bactérias dadoras e receptoras permitindo a transferência do plasmídeo da célula bacteriana dadora para a receptora (TENOVER, 2006).

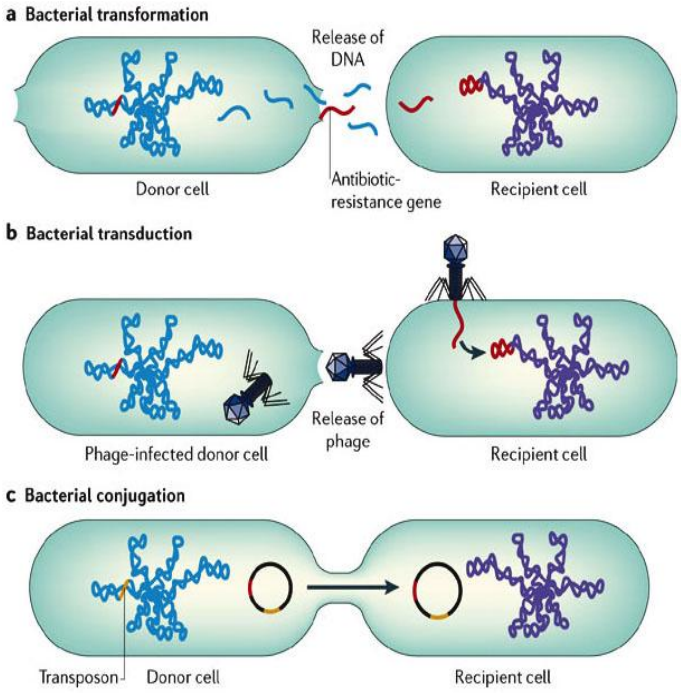


Figura 5 - Processos de transferência horizontal de genes entre bactérias (adaptado de FURUYA et al., 2006).

1.8 Tratamento da infecção do tracto urinário

Dos antimicrobianos prescritos por urologistas, 50% são administrados na profilaxia, 25% em casos de suspeita de ITU e em apenas 25% dos casos há um conhecimento prévio do uropatógeno responsável pela infecção (JOHANSEN *et al.*, 2011). O diagnóstico precoce e o respectivo tratamento adequado e eficaz, são factores cruciais na erradicação do uropatógeno e na prevenção da evolução da infecção para estágios mais severos (ARJUNAN *et al.*, 2010). Neste sentido, o tratamento deverá ser aplicado de acordo com determinados factores, como a localização da infecção (cistite ou pielonefrite), idade do paciente, gravidade da infecção e padrão de resistência na comunidade (SAADEH *et al.*, 2011).

As infecções adquiridas na comunidade são tratadas recorrendo à terapia antimicrobiana empírica, sempre que o diagnóstico baseado nos sinais e manifestações clínicas indica a possibilidade de infecção urinária (FLUIT *et al.*, 2000; SU, 2008). Deste modo, não são realizadas uroculturas, teste de sensibilidade aos antimicrobianos e em

alguns casos, o tratamento é iniciado antes de uma simples análise sumária de urina (SU, 2008).

Quando o diagnóstico recai sobre uma infecção urinária, a administração do antimicrobiano é feita também de forma empírica, porém pode ser solicitado a realização de urocultura e respectivo antibiograma, podendo ser necessário reavaliar o tratamento prescrito inicialmente, uma vez que, o uropatógeno responsável pela infecção é agora conhecido tal como o seu padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos (JOHANSEN *et al.*, 2011). No caso das infecções urinárias complicadas ou recorrentes são realizadas uroculturas e respectivos testes de susceptibilidade aos antimicrobianos (TENKE, 2011).

Os antimicrobianos administrados no tratamento de infecções urinárias devem cumprir determinadas características que promovem o sucesso terapêutico. Deste modo, o tratamento e respectiva selecção dos antimicrobianos devem (WAGENLEHNER *et al.*, 2006; MOURA *et al.*, 2009; NABER *et al.*, 2011):

- produzir em cada paciente uma resposta rápida e eficaz na erradicação do agente patogénico e simultaneamente ser capaz de prevenir recaídas;
- ser eficazes contra a maioria dos uropatógenos responsáveis por ITU;
- ser excretados pelos rins, através da filtração glomerular e manterem a sua forma activa na urina;
- estar presentes na urina em quantidades e níveis inibitórios adequados;
- ser activos para valores de pH urinário;
- prevenir a emergência de estirpes resistentes, ou pelo menos o aumento desta;
- estar de acordo com o padrão de resistência dos uropatógenos;
- ser economicamente acessíveis e disponíveis comercialmente;
- ter em conta a tolerabilidade e os efeitos colaterais.

A Associação Europeia de Urologia (AEU), dependendo da localização e gravidade da infecção urinária e principais uropatógenos, recomenda determinados antimicrobianos de primeira linha, ou mesmo antimicrobianos alternativos, quando os primeiros conduzem por qualquer motivo ao insucesso terapêutico (Tabela 5), que consequentemente poderá conduzir a uma recaída ou reinfecção (RAJU *et al.*, 2001).

Também a duração do tratamento está implícita, não excedendo em nenhum dos casos um período de 10 dias.

No combate às infecções urinárias a AEU propõe a administração de fluoroquinolonas principalmente com excreção renal, devido à actividade de largo espectro destes antimicrobianos, que permitem combater a maioria dos uropatógenos, e ainda pela capacidade de atingirem níveis de concentração elevados nos tecidos urogenitais e na urina (GRABE *et al.*, 2011).

Tabela 5 - Recomendações para a terapia antimicrobiana em urologia (adaptado de GRABE *et al.*, 2011)

Diagnóstico	Uropatógenos mais frequentes	Terapia antimicrobiana empírica, inicial	Duração do tratamento (dias)
Cistite aguda não complicada	*E. coli* *Klebsiella spp* *Proteus spp* *Staphylococcus spp*	• Fosfomicina trometamol	1
		• Pivmecilinam	(3-)7
		• Nitrofurantoína	(5-)7
		Alternativas: • Fluoroquinolona*	(1-)3
		Cefpodoxima proxetil se a taxa de resistência local para *E.coli* for < 20%	3
		• SxT	3
		• Trimetoprim	5
Pielonefrite aguda não complicada	*E. coli* *Proteus spp* *Klebsiella spp* Outras Enterobacteriáceas *Staphylococcus spp*	• Fluoroquinolona*	7-10
		• Cefalosporina 3G	
		Alternativas: • Aminopenicilina/IBL • Aminoglicosídeo	
ITU complicada ITU nosocomial Pielonefrite complicada	*E. coli* *Enterococcus spp* *Pseudomonas spp* *Staphylococcus spp* *Klebsiella spp* *Proteus spp* *Enterobacter spp* Outras Enterobacteriáceas	• Fluoroquinolona*	3-5 dias após ausência de estado febril ou controlo/ eliminação do factor inerente à complicação da infecção
		• Aminopenicilina/IBL	
		• Cefalosporina 2G	
		• Cefalosporina 3G	
		• Aminoglicosídeo	
		Em caso de insucesso terapêutico inicial dentro de 1-3 dias, ou casos severos: **– activos contra *Pseudomonas spp:*** • Fluoroquinolona, se não foi administrada inicialmente	
		• Acilaminopenicilina/IBL	
		• Cefalosporina 3G	
		• Carbapenemes	
		• ± Aminoglicosídeo	

* Fluoroquinolonas principalmente com excreção renal; SxT: Sulfametoxazol + Trimetoprim; IBL: inibidor das beta lactamases

O tratamento de ITU baseado na terapia antimicrobiana empírica provoca o desenvolvimento de estirpes bacterianas resistentes. Este procedimento ao longo dos anos acarreta dificuldades na selecção do tratamento adequado e consequente sucesso terapêutico (COLODNER *et al.*, 2008). Devem ser desenvolvidos novos antimicrobianos que possam ser prescritos na ITU, contudo, devem ser capazes de combater os uropatógenos presentes na ITU, possuírem actividade antimicrobiana na urina ácida bem como em ambientes alcalinos e devem ser excretados em quantidades suficientes na urina (WAGENLEHNER *et al.*, 2008).

Capítulo II

2. Objectivos

A escolha deste trabalho teve a ver com o facto, de na actualidade, os antimicrobianos serem prescritos de forma empírica, sem numa primeira fase serem realizadas análises laboratoriais com o intuito de se obter informação relativamente ao microrganismo responsável pela infecção. A análise microbiológica da amostra permite seleccionar o antimicrobiano mais eficaz, contudo, o tempo necessário para obter os resultados da análise leva a que a administração do antimicrobiano ocorra antes de os resultados serem conhecidos. A infecção do tracto urinário é a segunda infecção mais comum na comunidade e como tal, é fundamental possuir um conhecimento prévio do padrão regional de susceptibilidade dos microrganismos aos antimicrobianos que são frequentemente responsáveis por estas infecções, de forma a escolher o melhor antimicrobiano a administrar.

O principal objectivo deste trabalho foi avaliar o padrão de resistência das principais bactérias responsáveis pela infecção urinária na comunidade, aos antimicrobianos, durante um período de 10 anos, com vista à instituição terapêutica empírica adequada. Para tal foi realizada:

1. Caracterização geral da amostra, tendo em conta a quantidade de exames bacteriológicos de urina, positivos e negativos;

2. Caracterização da amostra por sexo, tendo em conta, apenas uroculturas positivas;

3. Caracterização da amostra por grupos etários, tendo em conta, apenas uroculturas positivas;

4. Caracterização da amostra por grupo etário segundo o sexo;

5. Avaliação da prevalência de estirpes bacterianas, mais comuns na ITU, em doentes em regime de ambulatório (Avelab), na região de Aveiro entre 2000-2009;

6. Caracterizar os principais uropatógenos, tendo em conta o sexo/grupo etário;

7. Caracterização do padrão de resistência média dos principais uropatógenos durante o período de estudo;

8. Identificação das dez estirpes bacterianas predominantes nas ITU em bactérias Gram-negativo e Gram-positivo e avaliação das respectivas percentagens de resistência aos antimicrobianos testados;

9. Caracterização da evolução do padrão de resistência, das dez estirpes bacterianas predominantes, ao longo dos 10 anos de estudo;

10. Comparação do padrão de resistência aos antimicrobianos, dos principais uropatógenos, ao longo dos 10 anos de estudo, entre sexos e entre os diversos grupos etários.

Capítulo III

3. Material e Métodos

3.1 Caracterização do laboratório de análises clínicas de Aveiro – Avelab

Avelab, é um laboratório de análises clínicas fundado e instalado na cidade de Aveiro, o qual compreende delegações localizadas em 14 concelhos dos Distritos de Aveiro e Coimbra. O laboratório central, encontra-se localizado na Forca (Aveiro), o qual é dirigido por quatro médicos especialistas em Patologia Clínica e um licenciado em Ciências Farmacêuticas especialista em Análises Clínicas.

O Sistema de Gestão da Qualidade da AVELAB foi certificado pelo BUREAU VERITAS CERTIFICATION pela norma NP EN ISO 9001-2000.

No laboratório Avelab, são realizadas inúmeras análises, a diversos produtos biológicos como urina, sangue, fezes, esperma, expectoração, pus, exsudados vaginais entre outros.

3.2 Período de estudo

Para a realização deste estudo, foi utilizada a base de dados do Laboratório de Análises Clínicas Avelab. Na base de dados estão registados todos os exames bacteriológicos de urina de pacientes em regime ambulatório que deram entrada no sector de Microbiologia, provenientes de todas as unidades de colheita pertencentes a este laboratório. Neste estudo foram usados os dados obtidos durante o período compreendido entre 2000 a 2009.

Para cada utente é registado na base de dados os seguintes dados: idade, sexo, resultado do exame cultural, identificação da estirpe bacteriana responsável pela infecção urinária e respectivo perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos.

3.3 Procedimentos laboratoriais

O processo de análise de urina compreende as seguintes etapas: colheita, conservação, centrifugação, exame directo a fresco, sedimento corado pela técnica de Gram, exame cultural, registo e impressão de resultados.

Com o objectivo de obter resultados fidedignos a amostra biológica a analisar é obtida a partir da primeira urina da manhã, caso não seja possível, procede-se à recolha de urina que tenha permanecido durante um período de pelo menos três horas na bexiga utilizando a técnica do jacto médio. Nas crianças (até aos dois anos de idade) a técnica do jacto médio não é viável devido ao facto de não controlarem o esfíncter, sendo deste modo necessário recorrer à utilização de um saco colector de urina. Neste método, após a higienização da região perianal da criança é colocado o saco de colheita, o qual é controlado de quinze em quinze minutos. Após micção, o saco é retirado, fechado e conservado. Nos doentes algaliados, com a bexiga vazia, é necessário clampar a algália durante cerca de três horas, em seguida alivia-se o clampe desprezando os primeiros 10 a 20 ml de urina e volta-se a clampar. Procede-se à desinfecção (algodão embebido em álcool a 70%) da algália a montante do clampe e à punção com agulha e seringa esterilizadas, aspirando cerca de 10 a 20 ml de urina que será colocada num recipiente esterilizado.

A colheita deverá ser efectuada de forma cuidadosa, para que a urina colhida seja o mais asséptica possível. Após a colheita da amostra é necessário conservá-la, refrigerando-a a 4°C até ao seu processamento.

Posteriormente, a urina é homogeneizada e transferida para um tubo cónico de 10 ml devidamente identificado. A urina é centrifugada a 2500 rotações por minuto durante sete minutos. O sobrenadante é decantado e o sedimento é homogeneizado. Com o auxílio de uma pipeta de Pasteur, coloca-se uma gota de sedimento numa lâmina numerada e cobre-se com uma lamela.

A etapa seguinte consiste no exame directo, o qual compreende o exame microscópico do sedimento, do esfregaço corado pela técnica Gram e ainda do esfregaço corado pela técnica de Ziehl-Neelsen, quando necessário. O exame microscópico do

sedimento consiste na semi-quantificação das células epiteliais e quantificação de leucócitos e eritrócitos.

3.4 Leitura e interpretação dos resultados das culturas

Para a realização do exame cultural é necessário semear a amostra de urina não centrifugada em meios específicos (como por exemplo, meio de levine, meio de Cled, meio de gelose sangue entre outros), incubá-la na estufa a 37º C durante 24, 28 e eventualmente 72h dependendo do microrganismo em estudo e, por fim, analisar os resultados culturais obtidos, classificando-os em negativo ou positivo para infecção urinária ou ainda em contaminação.

O resultado do exame cultural deverá constar no relatório enviado ao clínico.

3.5 Identificação dos isolados bacterianos

Se o resultado cultural for positivo são realizados exames bioquímicos complementares que auxiliam a identificação da estirpe bacteriana presente na urina. Estes exames são efectuados com base na morfologia da estirpe isolada bem como nos resultados obtidos no exame microscópico do esfregaço com coloração de Gram. A coloração de Gram consiste num método de coloração diferencial que se baseia na permeabilidade da membrana celular, sendo esta maior nas bactérias Gram-negativo possibilitando deste modo distinguir bactérias Gram-negativo de bactérias Gram-positivo. Este tipo de coloração permite também visualizar a morfologia das bactérias classificando-as como cocos ou bacilos. Os resultados da coloração de Gram são bastante úteis na medida em que permitem de forma rápida e eficaz detectar o tipo de bactéria responsável pela infecção urinária, sendo esta informação importante para a escolha do teste de susceptibilidade aos antimicrobianos a realizar e para a escolha adequada da terapia antimicrobiana a prescrever.

Dos testes bioquímicos complementares, destacam-se os testes de catálase para *Streptococcus*, bacitracina e sulfametoxazol para distinção de *Streptococcus A* e *B*, coagulase para *Staphylococcus* e oxidase para *Pseudomonas.*

3.6 Teste de susceptibilidade aos antimicrobianos

Após a identificação da estirpe bacteriana presente na amostra de urina, são realizados testes de susceptibilidade aos antimicrobianos, sendo necessário para tal, preparar uma suspensão, repicando 1 a 2 colónias da cultura pura, em soro fisiológico estéril, com uma turvação de 0,5 segundo a escala de McFarland. Esta suspensão é semeada à superfície do meio de cultura com o auxílio de uma zaragatoa. A inoculação das placas também pode ser feita vertendo o inóculo sobre o meio sólido e removendo-o após três a quatro minutos. Após inoculação avalia-se então a susceptibilidade aos antimicrobianos através do método de Kirby-Bauer modificado. Os discos impregnados com antimicrobiano (com concentrações conhecidas) são distribuídos à superfície do meio inoculado através da utilização de um dispensador mecânico. As placas são incubadas a 37ºC durante 18 a 24 horas. Após a incubação procede-se à leitura dos antibiogramas, sendo determinada a eficácia do antimicrobiano, através da medição do diâmetro dos halos de inibição (CLSI, 2010). Deste modo, relativamente a cada antimicrobiano a estirpe bacteriana é classificada como sensível, intermédia ou resistente, de acordo com o diâmetro do halo de inibição.

Os resultados obtidos são introduzidos no sistema informático e posteriormente é impresso o boletim que será entregue ao paciente e validado por um especialista.

Com objectivo de simplificar o tratamento estatístico, a análise dos dados e todos os estudos realizados cingiram-se às principais bactérias responsáveis pelas ITU. Foram seleccionadas apenas as bactérias que foram responsáveis de pelo menos 1% das infecções observadas, as quais representam 93,5% das uroculturas positivas. As restantes bactérias que no conjunto contribuem 6,5% das infecções foram classificadas como "Outras espécies". Nesta denominação estão incluídas os seguintes agentes etiológicos: Acinetobacter spp, Alcaligenes faecalis, Citrobacter spp, Edwardsiella tarda, Klebsiella oxytoca, Morganella morganii, Pneumococcal pneumonia, Proteus morganii, Proteus rettgeri, Providencia alcalifaciens, Providencia rettgeri, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas cepacia, Serratia spp, Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus pyogenes.

Relativamente à resistência bacteriana das dez principais bactérias causadoras de ITU, foram realizados estudos preliminares relativamente aos antimicrobianos mais testados para cada uropatógeno, devido à extensão do número de antimicrobianos testados. Assim, para cada bactéria foram seleccionados os antimicrobianos que foram testados em mais de 85% dos casos.

Deste modo, para as bactérias pertencentes à família Enterobacteriaceae foram testados os seguintes grupos de antimicrobianos: Aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina, isepamicina, netilmicina, tobramicina), Carbapenemes (imipenem), Cefalosporinas de 1ª geração (cefazolina, cefradina), Cefalosporinas de 2ª geração (cefoxitina, cefuroxima), Cefalosporinas de 3ªG (cefodizima, ceftazidima, ceftibuteno), Cefalosporinas de 4ª geração (cefepima), Monobactâmicos (aztreonam), Nitrofuranos (nitrofurantoína), Penicilinas (amoxicilina, amoxicilina – ácido clavulânico, piperacilina, pivmecilinam), Quinolonas (ciprofloxacina, lomefloxacina, norfloxacina, ofloxacina) e as Sulfonamidas (sulfametoxazol + trimetoprim).

Para *Pseudomonas aeruginosa* os antimicrobianos testados foram: Aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina, isepamicina, netilmicina, tobramicina), Carbapenemes (imipenem), Cefalosporinas de 1ª geração (cefazolina, cefradina), Cefalosporinas de 2ª geração (cefoxitina, cefuroxima), Cefalosporinas de 3ªG (cefodizima, ceftazidima, ceftibuteno), Cefalosporinas de 4ª geração (cefepima), Monobactâmicos (aztreonam), Penicilinas (piperacilina) e às Quinolonas (ciprofloxacina, lomefloxacina, norfloxacina, ofloxacina).

Os antimicrobianos testados para a estirpe bacteriana *Enterococcus faecalis*, foram aos seguintes: Aminoglicosídeos (gentamicina, isepamicina), Carbapenemes (imipenem), Glicopeptídeos (teicoplanina, vancomicina), Nitrofuranos (nitrofurantoína), Penicilinas (amoxicilina – ácido clavulânico, penicilina), Quinolonas (ciprofloxacina, lomefloxacina, norfloxacina, ofloxacina) e às Sulfonamidas (sulfametoxazol + trimetoprim).

Por último, para as estirpes bacterianas pertencentes à família Micrococcaceae os grupos de antimicrobianos testados foram: Aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina, isepamicina, netilmicina, tobramicina), Carbapenemes (imipenem), Cefalosporinas de 1ª

geração (cefazolina, cefradina), Cefalosporinas de 2ª geração (cefoxitina, cefuroxima), Cefalosporinas de 3ªG (cefodizima, ceftazidima, ceftibuteno), Cefalosporinas de 4ª geração (cefepima), Glicopeptídeos (teicoplanina, vancomicina), Penicilinas (amoxicilina – ácido clavulânico, flucloxacilina, penicilina), Quinolonas (ciprofloxacina, lomefloxacina, norfloxacina, ofloxacina) e as Sulfonamidas (sulfametoxazol + trimetoprim).

3.7 Tratamento estatístico

A análise estatística foi realizada, recorrendo ao programa informático Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 16.0 para Windows e ao Microsoft Excel. O nível de significância estabelecido foi de 0,05. Uma síntese da análise estatística aplicada neste trabalho está descrita na Figura 6.

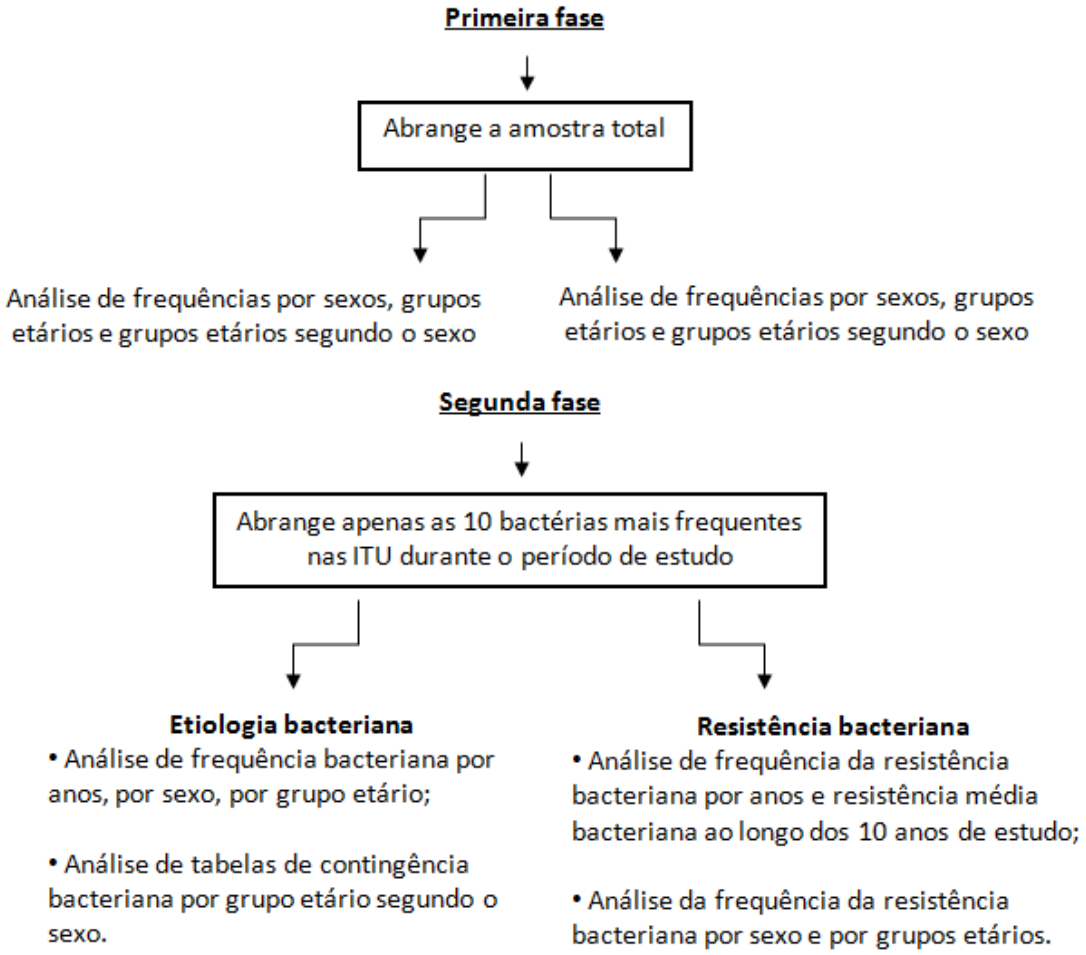


Figura 6 - Esquema do tratamento estatístico realizado para caracterizar as ITU.

De modo a verificar se a aplicabilidade de testes de comparações múltiplas, foram testados os pressupostos dos métodos estatísticos:

- Independência de variáveis (teste Qui-Quadrado), com $\alpha < 0{,}05$;
- Normalidade de dados (One-Sample Kolmogorov-Smirnov), com $\alpha < 0{,}05$;
- Homogeneidade de variâncias (teste de Levene), com $\alpha < 0{,}05$.

Devido ao facto de falharem os pressupostos dos métodos estatísticos na maioria das variáveis, optou-se pela realização de testes não paramétricos. Deste modo foi realizado o seguinte tratamento estatístico:

- teste Kruskal-Wallis ($\alpha < 0{,}05$) (ANOVA não paramétrica) para analisar as diferenças de etiologia e resistência bacteriana ao longo do período de estudo e por grupos etários. Para determinar quais os anos e grupos etários que apresentavam diferenças significativas de etiologia bacteriana, foram utilizados testes de comparações múltiplas da ANOVA (teste Dunnett's T3). Uma vez que a ANOVA realizada através do SPSS produz um teste de robustez (Brown-Forsyth, $\alpha < 0{,}05$) que permitiu avaliar a possibilidade de usar testes de comparações múltiplas. No entanto, devido ao facto do teste de robustez ter falhado relativamente à resistência bacteriana ao longo dos anos e por grupos etários, foi necessário aplicar o teste U de Mann-Whitney.
- na análise referente às diferenças de etiologia e resistência bacteriana entre sexos foram realizados testes de comparação de duas médias (teste U de Mann-Whitney), uma vez que, não se observou normalidade de dados entre as variáveis.

Capítulo IV

4. Resultados

4.1 Caracterização da amostra total

Durante o período de estudo, 10 anos (2000 a 2009), foram analisadas 155597 amostras de urina no Laboratório Médico de Análises Clínicas Avelab. As amostras eram provenientes do Distrito de Aveiro e dizem respeito a pacientes em regime de ambulatório.

A média anual de análises à urina foi de 15559,7, tendo-se realizado um maior número de análises (16471) em 2004 (10,6%) e um menor número de análises (14407) em 2009 (9,3%) (Tabela 6).

Tabela 6 - Número anual de exames bacteriológicos à urina feitos durante o período de estudo.

Ano	Nº de análises	% em relação ao total
2000	15165	9,7
2001	15498	10,0
2002	14888	9,6
2003	16356	10,5
2004	16471	10,6
2005	16225	10,4
2006	15918	10,2
2007	14949	9,6
2008	15720	10,1
2009	14407	9,3
Total	155597,0	100
Média	15559,7	
Desvio padrão	697,11	

Dos 155597 exames bacteriológicos à urina constatou-se que 18797 (12,1%) dos pacientes obtiveram um diagnóstico positivo para infecção urinária.

4.2 Caracterização das amostras com uroculturas positivas

As idades dos pacientes que realizaram exame bacteriológico à urina variaram entre os 0 e os 99 anos abrangendo deste modo todos os grupos etários. A média de idades foi de 46 anos. Os pacientes que apresentaram infecção urinária tinham idades entre os 3 e os 99 anos, sendo a idade média destes pacientes de 54 anos (Tabela 7). A idade média dos pacientes do sexo feminino que adquiriram infecção urinária foi de 51 anos, inferior à dos pacientes do sexo masculino, para os quais a idade média foi de 61 anos.

Tabela 7- Idade dos pacientes com infecção urinária envolvidos no presente estudo.

	Idade
Pacientes com ITU	
N	18797
Mínima	3
Máxima	99
Média	53,37
Desvio padrão	23,672
Sexo Feminino	
Média	51,13
Desvio padrão	0,19
Sexo Masculino	
Média	61,52
Desvio padrão	0,35

Dos 18797 exames bacteriológicos positivos, 4043 (21,5%) pertencem a indivíduos do sexo masculino e 14754 (78,5%) a indivíduos do sexo feminino (Tabela 8). Na análise por grupos etários verificou-se uma maior frequência de infecções urinárias nos idosos (> 65 anos), 38,6% (correspondendo 27,3 % ao sexo feminino e 11,3 % ao sexo masculino), e uma menor frequência nos adolescentes com 1,9% (correspondendo 1,6 % ao sexo feminino e 0,3 % ao sexo masculino). De um modo geral, com excepção do grupo dos adolescentes, à medida que a idade dos pacientes aumentou, a frequência de infecções urinárias também sofreu um aumento. No grupo dos adolescentes observou-se um decréscimo de infecções.

Tabela 8 – Variação de pacientes com infecção urinária segundo o sexo e o grupo etário entre 2000 e 2009.

Variáveis		
Sexo	**N**	**%***
Feminino	14754	78,5
Masculino	4043	21,5
Grupos etários	**N**	**%***
Crianças (0-12 anos)	666	3,5
Adolescentes (13-18 anos)	356	1,9
Jovens adultos (19-34 anos)	4354	23,2
Adultos (35-64 anos)	6160	32,8
Idosos (> 65 anos)	7261	38,6
Total	18797	

* % em relação ao total de doentes infectados

Em todos os grupos etários verificou-se uma maior frequência de uroculturas positivas nos indivíduos do sexo feminino (Figura 7). Os jovens adultos correspondem ao grupo etário onde a diferença de ocorrência de infecções urinárias entre pacientes do sexo masculino e do sexo feminino foi maior, sendo 20% superior em indivíduos do sexo feminino. Por outro lado, houve uma menor disparidade da frequência de infecções urinárias entre pacientes do sexo masculino e pacientes do sexo feminino nas crianças e nos adolescentes, não excedendo em ambos os grupos etários uma diferença de 2,0%.

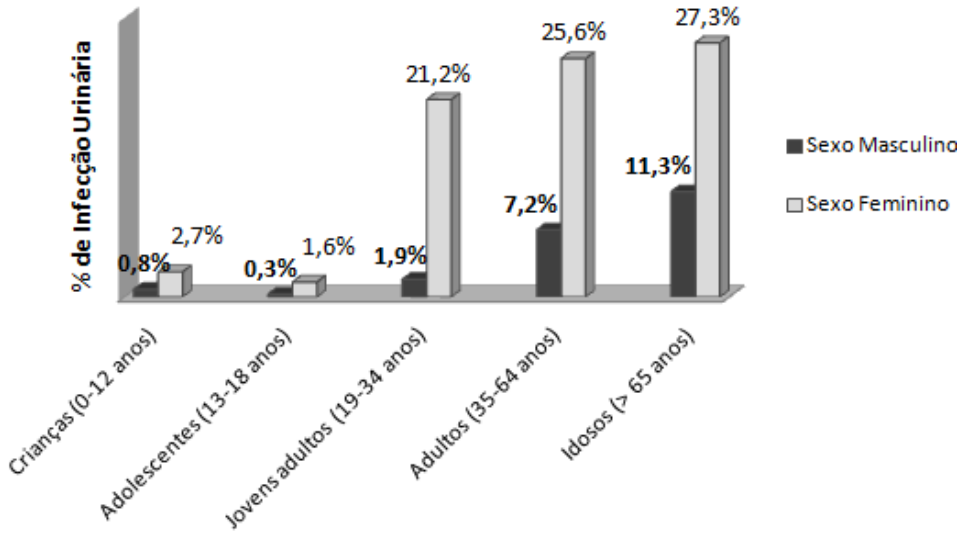


Figura 7 – Variação de pacientes com infecção urinária por grupo etário segundo o sexo entre 2000 e 2009.

4.3 Etiologia da infecção do tracto urinário

4.3.1 Bactérias mais frequentes

Quanto ao exame cultural, foi possível constatar que as bactérias responsáveis pelas infecções do tracto urinário, que se revelaram com maior frequência foram: *Escherichia coli* (64,5%) seguida de *Staphylococcus aureus* (6,0%), *Proteus mirabilis* (4,7%) e *Klebsiella spp* (4,3%) (Tabela 9).

Estes agentes etiológicos mais frequentes nas ITU pertencem a quatro famílias, a família Enterobacteriaceae (79,7%), à qual pertencem as seguintes espécies *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp*, *Enterobacter spp* e *Klebsiella spp*, a família Micrococcaceae (7,8%) à qual pertencem *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* e a família Enterococcaceae (3,6%) que inclui *Enterococcus faecalis* e, por último, a família Pseudomonadacea (2,4%) representada por *Pseudomonas aeruginosa*.

Tabela 9 – Número de isolados bacterianos causadores de ITU no período de 10 anos.

Bactérias	Nº de isolados	%
Escherichia coli	12127	64,5
Staphylococcus aureus	1123	6,0
Proteus mirabilis	875	4,7
Klebsiella spp	802	4,3
Enterococcus faecalis	683	3,6
Proteus vulgaris	499	2,7
Pseudomonas aeruginosa	449	2,4
Enterobacter spp	365	1,9
Staphylococcus epidermidis	340	1,8
Providencia spp	317	1,7
Outras espécies	1217	6,5
Uroculturas positivas	18797	100,0

4.3.2 Variação das bactérias mais frequentes ao longo do período de estudo

De forma geral, foram observadas diferenças significativas (teste Kruskal-Wallis, $\chi^2_{(9)}$= 94,017, $\rho<0,05$) entre os agentes etiológicos responsáveis pelas ITU ao longo do período de estudo. As diferenças significativas (teste Dunnett's T3, $\rho<0,05$) existentes ao

nível da etiologia bacteriana foram observadas entre os seguintes anos (Tabela 10 e Figura 8):

- 2000 e 2007, de um modo geral as diferenças mais acentuadas foram relativas ao terceiro agente etiológico, no ano de 2000 foi *Enterococcus faecalis* e no ano 2007 foi *Klebsiella spp*. Outra grande diferença foi a frequência da estirpe bacteriana *Enterobacter spp*, surgindo em 2000 como o sexto uropatógeno mais frequente e em 2007 como o décimo;
- 2000 e 2009, *Klebsiella spp* foi a segunda causa mais frequente de ITU em 2009, enquanto em 2000 correspondeu à sétima causa, por outro lado *Enterobacter spp* também contribuiu para a diferença existente entre estes dois anos, pois foi a sexta causa em 2009 e a décima em 2000;
- 2001 e 2005, a principal diferença deveu-se a *Enterobacter spp*, surgindo em 2001 como a sexta causa e em 2005 como a décima causa de ITU;
- 2001 e 2006, os uropatógenos responsáveis por esta diferença foram *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter spp* e *Providencia spp*. A maior diferença foi devido à frequência de *Enterococcus faecalis*, em 2001 foi o quarto agente mais frequente e em 2006 o décimo;
- 2001 e 2007, *Enterobacter spp* foi novamente o responsável pela diferença existente entre estes dois anos, surgindo em 2001 como a sexta causa de infecção urinária e em 2007 como a décima causa;
- 2001 e 2009, foram observadas diferenças extremamente significantes ($\rho < 0{,}001$), a frequência de *Enterobacter spp*, *Klebsiella spp* e *Providencia spp* foram a origem das diferenças. *Enterobacter spp* pelo mesmo motivo mencionado entre 2001 e 2007, *Klebsiella spp* foi a quinta causa de infecções urinárias em 2001 e segunda causa em 2009. Quanto a *Providencia spp*, em 2001 surgiu como a décima causa e em 2009 como a sétima;
- 2003 e 2007, as diferenças etiológicas foram devidas às estirpes bacterianas *Enterobacter spp*, *Klebsiella spp* e *Pseudomonas aeruginosa*. Em 2003, *Enterobacter spp* correspondeu ao quinto uropatógeno mais frequente enquanto que em 2007 foi o menos frequente, ocupando a décima posição. Em 2003,

Klebsiella spp e *Pseudomonas aeruginosa* corresponderam ao sétimo e nono uropatógenos mais frequentes, respectivamente, e em 2007 ao terceiro e sexto agentes etiológicos mais frequentes;

- 2003 e 2009, as diferenças foram devidas essencialmente, aos agentes bacterianos *Klebsiella spp* e *Enterobacter spp*. *Enterobacter spp* pelo mesmo motivo descrito para 2003 e 2007 e *Klebsiella spp* devido ao facto de corresponder ao sétimo agente patogénico mais frequente em 2003 e ao segundo em 2009.

Observou-se, no entanto, que a bactéria *E. coli* foi durante todo o período de estudo, a bactéria mais implicada nas infecções urinárias (Figura 8) e que a sua frequência diminuiu aproximadamente 5% em 2009 comparativamente com 2000. O uropatógeno *S. aureus*, com excepção de 2004 e 2009, foi a segunda bactéria mais frequente isolada nas amostras de urina (Figura 8). Se por um lado, a frequência de *Enterobacter ssp* e de *Proteus vulgaris* diminuiu durante o período de estudo, o mesmo não se observou para os uropatógenos *P. aeruginosa, Klebsiella spp* e *Providencia spp.* Nos primeiros quatro anos do período de estudo a bactéria *Providencia spp* foi a menos frequente, mas ao longo do período de estudo a sua frequência aumentou. A frequência de *P. aeruginosa* nas amostras também aumentou ao longo do período de estudo, apresentando uma frequência quatro vezes superior em 2009 que em 2000 (Figura 8). No início do estudo, em 2000, *Klebsiella spp* foi um dos uropatógenos menos frequentes enquanto em 2009 foi a segunda causa de infecção urinária.

Tabela 10 – As diferenças significativas registadas entre anos, relativas à etiologia bacteriana avaliada através de testes de comparações múltiplas (Dunnett's T3).

	Etiologia bacteriana por anos		
(I) Ano	**(J) Ano**	**Mean Difference (I-J)**	**Sig.**
2000	2007	-,802*	,017
2000	2009	-,901*	,003
2001	2005	-,840*	,009
2001	2006	-,863*	,006
2001	2007	-,946*	,001
2001	2009	-1,045*	,000
2003	2007	-,764*	,028
2003	2009	-,862*	,005

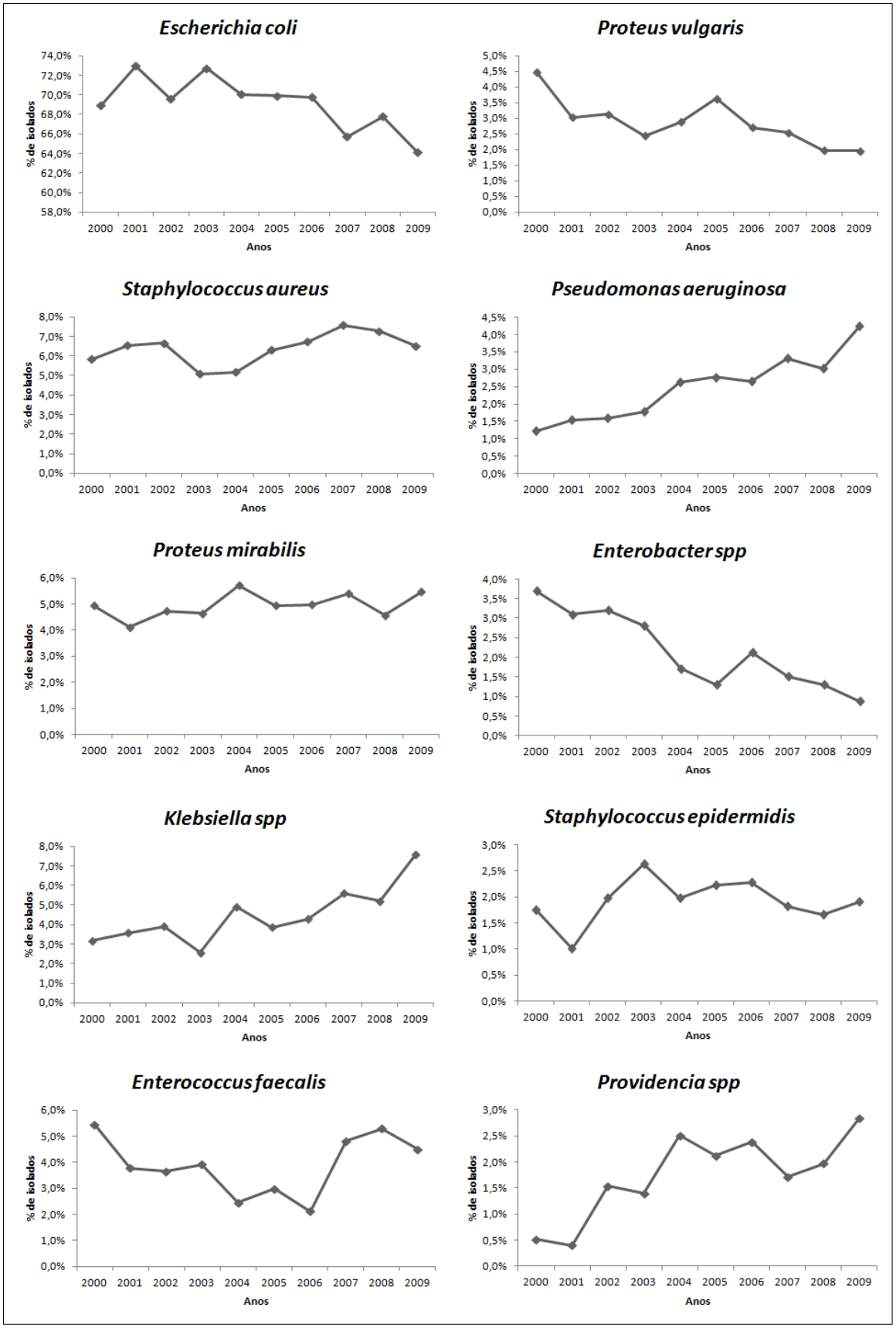


Figura 8- Evolução temporal da frequência das bactérias predominantes isoladas nos exames bacteriológicos positivos entre 2000 e 2009.

Ao longo do período de estudo verificou-se que houve um aumento da percentagem das dez principais bactérias isoladas nas ITU (Figura 9). No início do estudo, ou seja, em 2001, a quantidade dos dez principais uropatógenos isolados na urina não excedia os 9% enquanto em 2009 a frequência desses mesmos uropatógenos foi de 11% (Figura 9). Verificou-se um aumento de 2,2% no período de 10 anos.

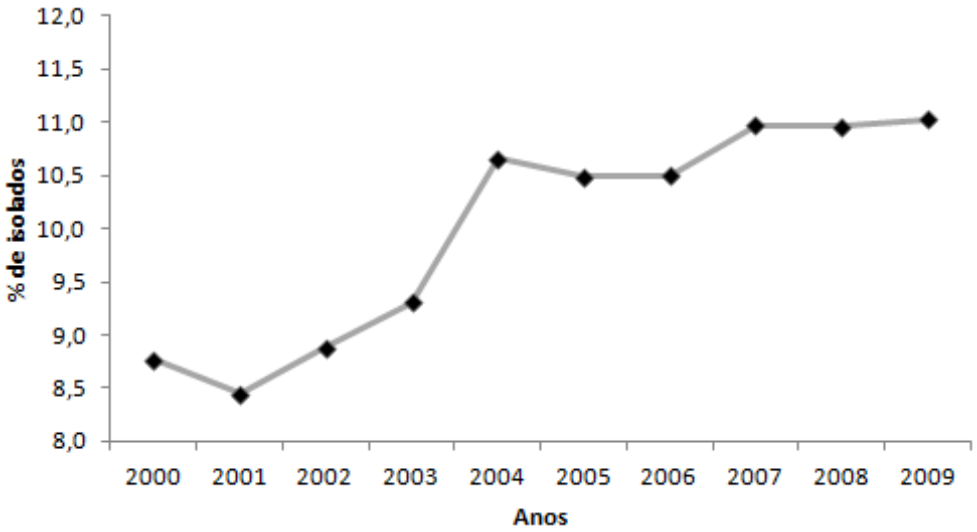


Figura 9 – Percentagem das dez bactérias mais frequentemente isoladas durante o período de estudo.

4.3.3 Variação das bactérias mais frequentes ao longo do período de estudo por sexo

Ao longo do período de estudo verificou-se que existiram diferenças significativas entre a etiologia bacteriana entre os pacientes do sexo masculino e os pacientes do sexo feminino, ou seja, as bactérias responsáveis por ITU nos homens foram estatisticamente diferentes das bactérias que causam ITU nas mulheres (teste U de Mann-Whitney= 23834195, $\rho<0,05$).

A estirpe bacteriana responsável por uma maior percentagem de infecções urinárias tanto no sexo feminino como no sexo masculino foi a *Escherichia coli*, apresentando, no entanto, uma taxa de incidência mais elevada no sexo feminino (71,7%), que no sexo masculino (58,5%) (Tabela 11).

Staphylococcus aureus surge em ambos os sexos como o segundo agente etiológico com maior frequência, representando 7,2 % das infecções no sexo masculino e 6,2 % no sexo feminino (Tabela 11).

A maior predominância de *Escherichia coli* nos pacientes do sexo feminino implica que a contribuição dos restantes agentes etiológicos seja inferior para o sexo feminino (18,3%) face ao sexo masculino (41,5%) (Tabela 11).

A frequência de infecção por *P. aeruginosa* também foi diferente nos dois sexos, foi a quarta causa de infecção no sexo masculino (5,9%) e a nona causa de infecção no sexo feminino (1,7%) (Tabela 11).

Tabela 11 – Variação da frequência das bactérias responsáveis por infecções urinárias no sexo feminino e masculino durante o período de estudo.

	Sexo Masculino			Sexo Feminino	
Bactéria	N	%	**Bactéria**	N	%
Escherichia coli	2130	**58,5**	*Escherichia coli*	9997	**71,7**
Staphylococcus aureus	263	**7,2**	*Staphylococcus aureus*	860	**6,2**
Klebsiella spp	228	**6,3**	*Proteus mirabilis*	664	**4,8**
Pseudomonas aeruginosa	215	5,9	*Klebsiella spp*	574	4,1
Proteus mirabilis	211	5,8	*Enterococcus faecalis*	492	3,5
Enterococcus faecalis	191	5,2	*Proteus vulgaris*	372	2,7
Enterobacter spp	132	3,6	*Staphylococcus epidermidis*	262	1,9
Proteus vulgaris	127	3,5	*Providencia spp*	251	1,8
Staphylococcus epidermidis	78	2,1	*Pseudomonas aeruginosa*	234	1,7
Providencia spp	66	1,8	*Enterobacter spp*	233	1,7
Total	3641	100	Total	13939	100

4.3.4 Variação das bactérias mais frequentes ao longo do período de estudo por grupo etário

4.3.4.1 Considerando os dois sexos em conjunto

Não foram observadas diferenças etiológicas significativas entre os pacientes dos diferentes grupos etários (teste Kruskal-Wallis, $\chi^2_{(4)}= 8,359$, $\rho> 0,05$).

E. coli foi a estirpe bacteriana responsável por uma maior percentagem de infecções urinárias nos diversos grupos etários. No entanto, *P. mirabilis* (7,6%) foi o segundo uropatógeno mais frequente nas crianças enquanto que nos idosos foi *Klebsiella spp* (6,3%) (Tabela 12). As crianças e os idosos diferem mas não significativamente dos

restantes grupos etários que apresentaram como segunda causa de infecções urinárias, *S. aureus* 6,5% nos adultos e 11,5% nos adolescentes (Tabela 12). *Proteus mirabilis* foi a terceira causa de infecção urinária nos adolescentes, jovens adultos e adultos. Relativamente às crianças e idosos, *S. epidermidis* foi o terceiro agente etiológico mais frequente (Tabela 12).

4.3.4.2 Considerando os dois sexos em separado

Considerando os dados por sexo verificou-se que houve diferenças significativas (teste U de Mann-Whitney, ρ<0,05) de etiologia bacteriana entre sexos para todos os grupos etários (Tabela 13). No entanto, de um modo geral, verificou-se que com o aumento da idade, aumentou também o número de bactérias que são estatisticamente diferentes entre os sexos (Tabela 13). A frequência das bactérias *E. coli* e *Klebsiella spp* foi estatisticamente diferente (teste U de Mann-Whitney, ρ<0,05) para todos os grupos etários, com excepção das crianças (Tabela 13).

Tabela 12- Variação da frequência das bactérias responsáveis por infecções urinárias por grupo etário segundo o sexo durante o período de estudo.

Grupos etários	Crianças (0-12 anos) (N = 615)		Adolescentes (13-18 anos) (N= 340)		Jovens adultos (19-34 anos) (N= 4113)		Adultos (35-64 anos) (N= 5810)		Idosos (> 65 anos) (N= 6702)	
Bactéria	%*		%*		%*		%*		%*	
Enterobacter spp	1,3		2,1		2,0		1,7		2,5	
Enterococcus faecalis	3,1		3,2		3,8		3,6		4,3	
Escherichia coli	**71,1**		**65,9**		**69,9**		**71,4**		**66,2**	
Klebsiella spp	1,8		4,1		3,1		4,0		**6,3**	
Proteus mirabilis	**7,6**		**4,7**		**5,2**		**4,7**		4,8	
Proteus vulgaris	2,4		3,2		2,5		2,6		3,3	
Providencia spp	2,0		2,1		1,8		1,7		1,9	
Pseudomonas aeruginosa	1,5		1,5		1,3		1,8		4,2	
Staphylococcus aureus	**5,5**		**11,5**		**8,2**		**6,5**		**5,0**	
Staphylococcus epidermidis	3,7		1,8		2,1		2,0		1,6	
Sexo	**M** (n =137)	**F** (n=478)	**M** (n=46)	**F** (n=294)	**M** (n=322)	**F** (n=3791)	**M** (n=1240)	**F** (n=4570)	**M** (n=1896)	**F** (n=4806)
Bactéria	%*	%*	%*	%*	%*	%*	%*	%*	%*	%*
Enterobacter spp	0,3	**1,0**	**1,2**	0,9	0,3	**1,7**	0,4	**1,3**	**1,3**	1,1
Enterococcus faecalis	0,5	**2,6**	0,3	**2,9**	0,4	**3,4**	0,8	**2,8**	1,8	**2,5**
Escherichia coli	15,8	**55,3**	5,9	**60,0**	4,7	**65,3**	14,2	**57,3**	14,9	**51,4**
Klebsiella spp	0,5	**1,3**	1,8	**2,4**	0,4	**2,7**	1,1	**2,9**	2,1	**4,1**
Proteus mirabilis	2,8	**4,9**	1,2	**3,5**	0,7	**4,6**	1,0	**3,7**	1,6	**3,3**
Proteus vulgaris	0,8	**1,6**	0,6	**2,6**	0,2	**2,3**	0,8	**1,8**	0,9	**2,3**
Providencia spp	0,3	**1,6**	0,3	**1,8**	0,1	**1,6**	0,3	**1,4**	0,6	**1,3**
Pseudomonas aeruginosa	0,2	**1,3**	0,3	**1,2**	0,3	**0,9**	0,9	0,9	**2,2**	2,0
Staphylococcus aureus	0,8	**4,7**	1,8	**9,7**	0,6	**7,6**	1,4	**5,1**	2,2	**2,8**
Staphylococcus epidermidis	0,3	**3,4**	0,3	**1,5**	0,1	**2,0**	0,5	**1,5**	0,7	**0,9**

N: número total de bactérias para cada grupo etário; n: número total de bactérias para cada sexo; * % calculada em relação ao N; M: sexo masculino; F: sexo feminino;

Tabela 13 – Avaliação da significância na etiologia bacteriana entre sexos por grupo etário calculada pelo teste U de Mann-Whitney.

	Crianças	Adolescentes	Jovens adultos	Adultos	Idosos
Bactéria	ρ	ρ	ρ	ρ	ρ
Enterobacter spp	0,852	**0,001**	**0,002**	0,724	**0,000**
Enterococcus faecalis	0,490	0,662	0,089	0,626	**0,000**
Escherichia coli	0,941	**0,001**	**0,000**	**0,000**	**0,000**
Klebsiella spp	0,688	**0,001**	**0,046**	**0,034**	**0,012**
Proteus mirabilis	**0,017**	0,170	**0,008**	0,942	0,085
Proteus vulgaris	0,298	0,647	0,492	**0,003**	0,839
Providencia spp	0,637	0,953	0,778	0,439	0,418
Pseudomonas aeruginosa	0,418	0,670	**0,000**	**0,000**	**0,000**
Staphylococcus aureus	0,275	0,719	0,484	0,763	**0,000**
Staphylococcus epidermidis	0,111	0,821	0,246	0,608	**0,003**

4.4 Resistência aos antimicrobianos apresentada pelos uropatógenos predominantes nas ITU

4.4.1 Padrão geral de resistência bacteriana

Neste estudo verificaram-se diferenças significativas (teste Kruskal-Wallis, $\rho<0,05$) quanto à resistência bacteriana aos antimicrobianos testados durante o período de estudo.

As maiores diferenças (teste U de Mann-Whitney, $\rho<0,05$) de resistência bacteriana foram observadas nos anos 2000 e 2002 (Tabela 14). A resistência bacteriana no ano 2000 foi estatisticamente diferente da do ano de 2004, 2006 e 2008 (Tabela14). No ano de 2000 as bactérias predominantes nas infecções urinárias foram, em média, resistentes a mais de três antimicrobianos enquanto nos anos 2004, 2006 e 2008, essas mesmas bactérias foram em média resistentes a menos de três antimicrobianos (Figura 9).

Em 2002 a resistência bacteriana foi estatisticamente diferente dos anos de 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008 e 2009 (Tabela 14). Tal como em 2000, em 2002 as bactérias predominantes nas infecções urinárias foram, em média, resistentes a mais de 3 antimicrobianos, enquanto para os restantes anos, o número médio de antimicrobianos aos quais estas bactérias foram resistentes foi inferior a três (Figura 9).

Tabela 14 - Diferenças significativas de resistência bacteriana ao longo do período de estudo, determinadas pelo teste U de Mann-Whitney.

Resistência bacteriana anual	
Ano	**p**
2000-2004	**0,030**
2000-2006	**0,040**
2000-2008	**0,030**
2002-2003	**0,012**
2002-2004	**0,001**
2002-2005	**0,020**
2002-2006	**0,002**
2002-2007	**0,028**
2002-2008	**0,001**
2002-2009	**0,039**

Em 2008 os principais uropatógenos causadores de ITU foram, em média, resistentes a um menor número antimicrobianos (Figura 10). Ao longo do período de estudo as principais bactérias isoladas em pacientes com infecções urinárias foram, em média, resistentes a mais do que 2 antimicrobianos (Figura 10).

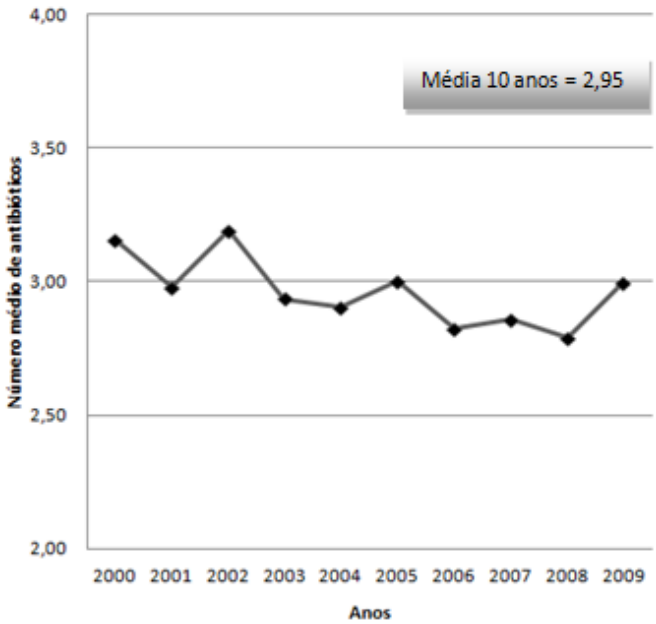


Figura 10 - Número médio de antimicrobianos aos quais os principais uropatógenos apresentaram resistência durante o período de estudo.

A maioria dos isolados de *E. coli* apresentou uma resistência mais elevada à amoxicilina (42,4%), seguida das sulfonamidas (25,4%) e da piperacilina (19,5%) pertencente ao grupo das penicilinas (Tabela 15). A resistência máxima aos carbapenemes e às cefalosporinas de 3ª e 4ª geração foi 1,2% (Tabela 15).

A maioria dos isolados de *S. aureus* apresentou resistência elevada à penicilina (55,1%), à lomefloxacina (21,1%) e à norfloxacina (18,3%), pertencentes à classe das quinolonas. Esta estirpe bacteriana apresentou resistência reduzida aos carbapenemes e aos glicopeptídeos, para os quais a resistência máxima foi 3,1% (Tabela 15).

Para *Proteus mirabilis* verificou-se que a maioria dos isolados é muito resistente ao grupo dos nitrofuranos (95,1%), porém também mostrou resistência elevada à amoxicilina (47,7%) e ao grupo das sulfonamidas (41,5%). Das classes de antimicrobianos em estudo, este microrganismo apresentou resistência reduzida à netilmicina, ao grupo dos carbapenemes e à cefodizima, para os quais valor máximo de resistência foi 1,3% (Tabela 15).

Klebsiella spp apresentou resistência elevada à amoxicilina (96,8%), à amoxicilina + ácido clavulânico (81,6%) as sulfonamidas (36,0%) e baixa resistência aos carbapenemes, às cefalosporinas de 4ª geração e à isepamicina, para os quais foram observados valores de resistência máxima de 2,0% (Tabela 15).

Para *E. faecalis* observou-se que a maioria dos isolados apresentou resistência elevada à isepamicina (62,9%), à penicilina (59,8%), ao grupo das quinolonas (38,1% a 45,1%) e às sulfonamidas (35,5%). Este uropatógeno apresentou resistência reduzida aos carbapenemes (6,3%) e aos nitrofuranos (8,0%) (Tabela 15). Observou-se resistência ao glicopeptídeo vancomicina de 1,1% (Tabela 15).

Os isolados de *P. vulgaris* apresentaram, no geral, taxas de resistência elevada à maioria dos antimicrobianos testados, às cefalosporinas de 1ªG (superior a 95%), aos nitrofuranos (97,1%), às penicilinas (superior a 32%) e às sulfonamidas (57,3%). Foi menos resistente carbapenemes (2,9%), as cefalosporinas de 4ªG (4,1%) e à cefalosporina de 3ª geração ceftazidima (4,1%) (Tabela 15).

Pseudomonas aeruginosa também apresentou resistências elevadas a diversos antimicrobianos testados. Para as cefalosporinas de 1ªG e 2ªG observam-se valores de

resistência superiores a 97% e para as quinolonas superiores a 43%. Os isolados foram menos resistentes aos carbapenemes (2,4%), à cefalospotina de 3ª geração ceftazidima (4,1%) e à cefalosporinas de 4ª geração (4,8%) (Tabela 15).

Enterobacter spp apresentou resistência elevada as cefalosporinas de 1ª geração (valores superiores a 96%), de 2ª geração (valores superiores a 60%) à amoxicilina (98,6%) e à amoxicilina + ácido clavulânico (83,2%). Tal como para *Klebsiella spp,* os isolados de *Enterobacter spp* apresentaram resistência reduzida os carbapenemes (2,1%), ao aminoglicosídeo isepamicina (3,2%) e às cefalosporinas de 4ªG (5,7%) (Tabela 15).

A maioria dos isolados de *S. epidermidis* apresenta elevada resistência à penicilina (58,1%) e resistência inferior a 27% aos restantes antimicrobianos. A resistência aos carbapenemes e aos glicopeptídeos foi muito reduzida, 0 e inferior a 1%, respectivamente (Tabela 15).

Providencia spp apresentou uma resistência elevada às cefalosporinas de 1ª geração (superior a 95%), aos aminoglicosídeos (superior a 94%), aos nitrofuranos (87,3%) e à amoxicilina (99,0%). Relativamente aos restantes grupos de antimicrobianos estudados, *Providencia spp,* apresenta taxas de resistência inferiores a 26%. As cefalosporinas de 3ª (0% e 1%) e 4ª geração (0%) foram os antimicrobianos com taxas de resistência mais baixas (Tabela 15).

Tabela 15 - Resistência média dos principais uropatógenos aos antimicrobianos

Grupo de antibiótico	Antibióticos	*E. coli*			*S. aureus*			*P. mirabilis*			*Klebsiella spp*			*E. faecalis*			*P. vulgaris*			*P. aeruginosa*			*Enterobacter spp*			*S. epidermidis*			*Providencia spp*		
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Aminoglicosídeos	Amicacina	12048	180	1,5	1104	61	5,5	865	37	4,3	800	21	2,6	---	---	---	492	36	7,3	443	35	7,9	360	28	7,8	336	17	5,1	307	285	92,8
	Gentamicina	12034	439	3,6	1116	69	6,2	868	47	5,4	798	58	7,3	652	207	31,7	487	63	12,9	441	67	15,2	361	39	10,8	337	19	5,6	307	288	93,8
	Isepamicina	10995	148	1,3	1023	55	5,4	787	27	3,4	707	14	2,0	447	281	62,9	444	28	6,3	387	32	8,3	348	11	3,2	314	4	1,3	282	262	92,9
	Netilmicina	11976	152	1,3	1094	36	3,3	854	8	0,9	792	20	2,5	---	---	---	484	28	5,8	443	64	14,4	358	31	8,7	336	5	1,5	307	290	94,5
	Tobramicina	11999	362	3,0	1107	71	6,4	860	35	4,1	793	46	5,8	---	---	---	494	62	12,6	443	73	16,5	358	52	14,5	335	22	6,6	306	289	94,4
Carbapenemes	Imipenem	11846	21	0,2	1106	23	2,1	846	11	1,3	785	3	0,4	672	42	6,3	482	14	2,9	425	10	2,4	337	7	2,1	336	0	0,0	308	4	1,3
Cefalosporinas 1ªG	Cefazolina	11919	1255	10,5	1097	171	15,6	862	191	22,2	766	229	29,9	---	---	---	484	459	94,8	152	149	98,0	346	332	96,0	324	39	12,0	311	297	95,5
	Cefradina	11994	1695	14,1	1083	179	16,5	862	192	22,3	788	252	32,0	---	---	---	486	466	95,9	155	153	98,7	360	347	96,4	334	41	12,3	310	300	96,8
Cefalosporinas 2ªG	Cefoxitina	11954	613	5,1	1097	182	16,6	860	136	15,8	781	148	19,0	---	---	---	489	131	26,8	170	166	97,6	353	226	64,0	337	44	13,1	308	26	8,4
	Cefuroxima	11933	513	4,3	1091	165	15,1	863	83	9,6	781	126	16,1	---	---	---	481	122	25,4	165	163	98,8	356	222	62,4	340	46	13,5	317	32	10,1
Cefalosporinas 3ªG	Cefodizima	8959	37	0,4	841	91	10,8	609	8	1,3	595	14	2,4	---	---	---	320	13	4,1	311	24	7,7	253	22	8,7	245	20	8,2	269	0	0,0
	Ceftazidima	11743	137	1,2	1084	185	17,1	863	51	5,9	776	61	7,9	---	---	---	487	50	10,3	436	18	4,1	347	48	13,8	336	63	18,8	310	3	1,0
	Ceftibuteno	12022	111	0,9	1088	121	11,1	864	33	3,8	791	19	2,4	---	---	---	485	28	5,8	425	114	26,8	355	41	11,5	339	46	13,6	313	0	0,0
Cefalosporinas 4ªG	Cefepima	11921	41	0,3	1086	116	10,7	859	32	3,7	763	12	1,6	---	---	---	488	20	4,1	420	20	4,8	349	20	5,7	338	40	11,8	314	0	0,0
Glicopeptídeos	Teicoplanina	---	---	---	827	26	3,1	---	---	---	---	---	---	621	25	4,0	---	---	---	---	---	---	---	---	---	233	2	0,9	---	---	---
	Vancomicina	---	---	---	777	20	2,6	---	---	---	---	---	---	472	5	1,1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	218	0	0,0	---	---	---
Monobactâmicos	Aztreonam	11922	348	2,9	---	---	---	861	133	15,4	775	48	6,2	---	---	---	470	101	21,5	423	23	5,4	329	65	19,8	---	---	---	310	16	5,2
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	11768	705	6,0	---	---	---	863	821	95,1	768	252	32,8	651	52	8,0	483	469	97,1	---	---	---	347	137	39,5	---	---	---	307	268	87,3
Penicilinas	Amoxicilina	11943	5069	42,4	---	---	---	863	412	47,7	372	360	96,8	---	---	---	487	477	97,9	---	---	---	359	354	98,6	---	---	---	314	311	99,0
	AMX-CLA	11879	892	7,5	1107	92	8,3	863	102	11,8	316	258	81,6	665	63	9,5	486	160	32,9	---	---	---	345	287	83,2	338	10	3,0	309	57	18,4
	Flucloxacilina	---	---	---	992	167	16,8	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	304	48	15,8	---	---	---
	Penicilina	---	---	---	1036	571	55,1	---	---	---	---	---	---	646	386	59,8	---	---	---	---	---	---	---	---	---	315	183	58,1	---	---	---
	Piperacilina	11749	2288	19,5	---	---	---	832	166	20,0	---	---	---	---	---	---	457	171	37,4	418	101	24,2	335	117	34,9	---	---	---	300	80	26,7
	Pivmecilinam	11546	1819	15,8	---	---	---	812	306	37,7	707	175	24,8	---	---	---	450	266	59,1	---	---	---	323	151	46,7	---	---	---	285	69	24,2
Quinolonas	Ciprofloxacina	11952	1667	13,9	1103	199	18,0	865	184	21,3	784	175	22,3	260	99	38,1	484	121	25,0	440	191	43,4	357	85	23,8	331	88	26,6	312	57	18,3
	Lomefloxacina	10634	1460	13,7	845	178	21,1	765	167	21,8	641	147	22,9	206	93	45,1	420	106	25,2	349	153	43,8	302	76	25,2	254	67	26,4	272	51	18,8
	Norfloxacina	11893	1684	14,2	1073	196	18,3	867	198	22,8	779	169	21,7	262	107	40,8	470	117	24,9	437	196	44,9	355	94	26,5	326	84	25,8	307	59	19,2
	Ofloxacina	11937	1720	14,4	1091	194	17,8	860	197	22,9	783	174	22,2	265	107	40,4	483	126	26,1	438	197	45,0	356	97	27,2	333	85	25,5	310	60	19,4
Sulfonamidas	SxT	11907	3025	25,4	1075	168	15,6	831	345	41,5	776	279	36,0	609	216	35,5	482	276	57,3	---	---	---	356	140	39,3	328	85	25,9	303	70	23,1

AMX - CLA: Amoxicilina-ácido Clavulânico; SxT: Sulfametoxazol + Trimetoprim; n: número total de bactérias resistentes a cada antibiótico; N: número total de bactérias testadas para cada antibiótico;
--- Antibiótico não testado

Os resultados obtidos indicam que as bactérias Gram-negativo apresentam percentagens de resistência mais elevadas, aos antimicrobianos: penicilinas (31,8%), quinolonas (21,4%) e cefalosporinas de 1ª geração (13,9%) (Figura 11). Para os restantes grupos de antimicrobianos as taxas de resistência foram inferiores a 10%. Para as cefalosporinas de 4ªG e para os carbapenemes a resistência foi muito reduzida, 0,3 e 0,2%, respectivamente (Figura 11).

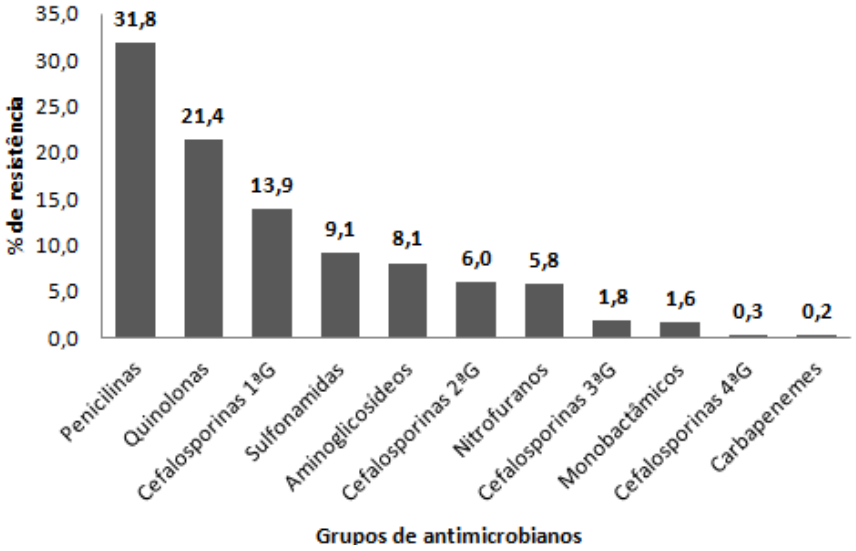


Figura 11 - Resistência das bactérias Gram-negativo aos diferentes grupos de antimicrobianos testados.

As bactérias Gram-positivo, mas concretamente *Enterococcus faecalis,* apresentou maior taxa de resistência ao grupo dos aminoglicosídeos (29,4%), das penicilinas (26,2%) e das quinolonas (23,0%). Para os restantes grupos de antimicrobianos os isolados bacterianos apresentam taxas de resistência inferiores a 13% (Figura 12).

Enterococcus faecalis não apresentou resistência às cefalosporinas de 3ª e 4ª geração e apresentou taxas de resistência inferiores a 1% às cefalosporinas de 1ª geração e aos antimicrobianos pertencentes ao grupo dos lincosamidos e dos monobactâmicos (Figura 12).

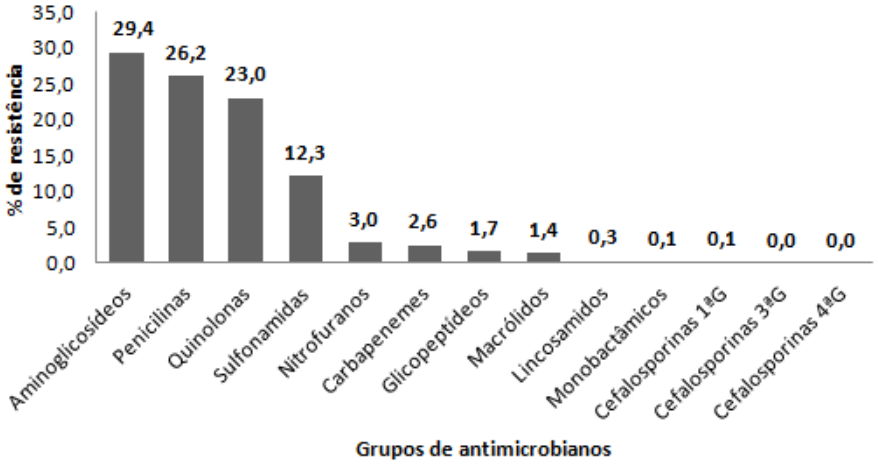


Figura 12 - Resistência da bactéria Gram-positivo, *Enterococcus faecalis* aos diferentes grupos de antimicrobianos testados.

As bactérias Gram-positivo pertencentes ao género *Staphylococcus* apresentaram valores de resistência elevada às penicilinas (25,6%) e às quinolonas (24,2%) (Figura 13). Foram observados valores de resistência inferiores a 12% para os restantes antimicrobianos. O género *Staphylococcus* apresentou valores de resistência inferiores a 1% aos carbapenemes, monobactâmicos, tetraciclinas, nitrofuranos e aos macrólidos. Para os lincosamidos este género não apresentou resistência (Figura 13). Contrariamente ao observado para *Enterococcus spp,* bactérias do género *Staphylococcus* apresentaram uma taxa de resistência às cefalosporinas de 1ª, 3ª e 4ª geração superior, variando entre 3,5% para cefalosporinas de 4ª geração e 11,7% para cefalosporinas de 3ª geração.

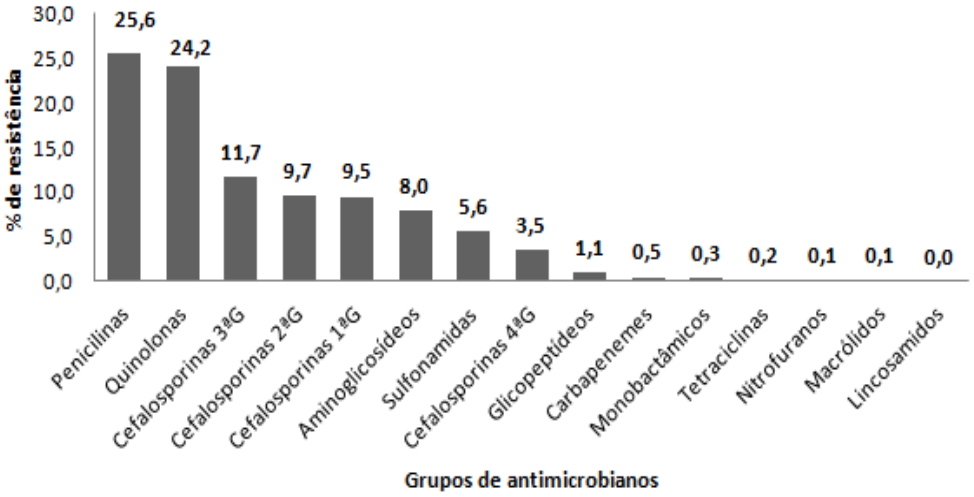


Figura 13 - Resistência das bactérias Gram-positivo, do género *Staphylococcus* aos diferentes grupos de antimicrobianos testados

4.4.2 Evolução do padrão de resistência por uropatógeno ao longo do tempo

Ao longo do período de estudo, para *Escherichia coli*, observou-se um aumento da resistência ao grupo das quinolonas e uma diminuição da resistência aos aminoglicosídeos, aos carbapenemes, às cefalosporinas de 3ª e 4ª geração e aos monobactâmicos. Para os restantes grupos de antimicrobianos testados de forma geral, observou-se um comportamento semelhante da resistência bacteriana ao longo dos anos (Figura 14).

Para os isolados de *Staphylococcus aureus* observou-se um aumento da resistência ao grupo das quinolonas, a partir de 2003 até 2009. A partir do ano 2007 para os carbapenemes, cefalosporinas de 2ª, 3ª e 4ª geração este isolado bacteriano apresentou um aumento da resistência. Para o grupo dos aminoglicosídeos, das cefalosporinas de 1ª, 2ª, 3ª e 4ª geração, dos glicopeptídeos, das sulfonamidas e à penicilina observou-se uma diminuição da resistência ao longo do período de estudo (Figura 15).

De um modo geral, *Proteus mirabilis* mostrou um aumento de resistência aos nitrofuranos, e aos aminoglicosídeos amicacina e isepacimicina, a partir de 2006. Para os monobactâmicos, cefalosporinas de 3ª e 4ª geração e aminoglicosídeos observou-se uma diminuição da resistência durante o período de estudo. Para este isolado bacteriano observou-se um aumento da resistência à cefalosporina de 1ª geração cefazolina e às quinolonas, a partir de 2007 e 2008, respectivamente (Figura 16). O padrão de evolução de resistência às quinolonas e às penicilinas, mais concretamente à amoxicilina e à amoxicilina-ácido clavulânico foi bastante variável. Contudo, no último ano, surgiu um pequeno aumento da taxa de resistência a estes antimicrobianos (Figura 16).

A estirpe, *Klebsiella spp* mostrou um aumento da resistência à amoxicilina-ácido clavulânico. Verificou-se um aumento da resistência a todos os antimicrobianos pertencentes ao grupo das quinolonas no ano de 2009. Durante o restante período de estudo ocorreram algumas variações na taxa de resistência a este antimicrobiano. Em 2009 observou-se também, um aumento da resistência aos aminoglicosídeos gentamicina e tobramicina (Figura 17). Para as cefalosporinas de 2ªG surgiu um aumento da resistência a partir de 2007. A resistência às sulfonamidas também sofre um aumento no

ano de 2009. De um modo geral, observou-se uma diminuição da resistência aos aminoglicosídeos, às cefalosporinas de 1ª, 2ª, 3ª e 4ª geração, aos monobactâmicos e ao pivmecilinam (Figura 17).

Para *Enterococcus faecalis* só se observou um aumento da resistência ao aminoglicosídeo isepamicina e à quinolona ciprofloxacina, a partir de 2006 e 2007, respectivamente. Este uropatógeno verificou-se uma diminuição da resistência, ao longo do período de estudo, para os carbapenemes, glicopeptídeos, nitrofuranos, penicilinas e sulfonamidas (Figura 18).

Para *Proteus vulgaris*, verificou-se uma diminuição da resistência aos aminoglicosídeos, carbapenemes, cefalosporinas de 3ª e 4ª geração e aos monobactâmicos. Para os restantes antimicrobianos observou-se um comportamento de resistência semelhante ao longo do período de estudo (Figura 19). De um modo geral, para este isolado bacteriano, não se observou aumento de resistência aos diversos antimicrobianos testados (Figura 19).

O uropatógeno *Pseudomonas aeruginosa*, apenas mostrou um aumento de resistência em 2009 para os carbapenemes e para a cefalosporina de 3ª geração ceftibuteno. Para os aminoglicosídeos, cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, monobactâmicos e piperacilina, foi observado para esta bactéria, uma diminuição da resistência durante o período de estudo (Figura 20).

Relativamente ao padrão de resistência de *Enterobacter spp*, observou-se um aumento de resistência no último ano às quinolonas, à cefalosporina de 3ª geração ceftibuteno e um aumento a partir de 2007 à amoxicilina-ácido clavulânico. Para as cefalosporinas de 2ª geração verificou-se uma diminuição da resistência (Figura 21). Esta estirpe bacteriana mostrou uma diminuição da resistência aos nitrofuranos e às penicilinas a partir de 2007. Observou-se também, para as cefalosporinas de 3ª geração, com excepção do ceftibuteno e para as cefalosporinas de 4ª geração, um aumento da resistência a partir de 2006 (Figura 21).

Quanto a *Staphylococcus epidermidis*, de um modo geral, observou-se uma diminuição da resistência aos aminoglicosídeos, às sulfonamidas e às cefalosporinas de 3ª e 4ª geração. Para as quinolonas verificou-se também um aumento da resistência a partir

de 2006. No último ano verificou-se um aumento da resistência aos aminoglicosídeos. Para as cefalosporinas de 1ª e 2ª geração houve uma diminuição da resistência a partir de 2004 (Figura 22).

Providencia spp, relevou um aumento da resistência aos nitrofuranos, às sulfonamidas e às quinolonas (Figura 23). No início do período de estudo a resistência desta bactéria, aos antimicrobianos pertencentes ao grupo das quinolonas foi nula, no entanto, observou-se ao longo do período de estudo um aumento da resistência às quinolonas para aproximadamente 25%. Para os nitrofuranos verificou-se, a partir de 2002, um aumento da resistência. Houve um aumento da resistência à amoxicilina-ácido clavulânico, a partir de 2007 e um aumento aos carabapenemes no último ano (Figura 23).

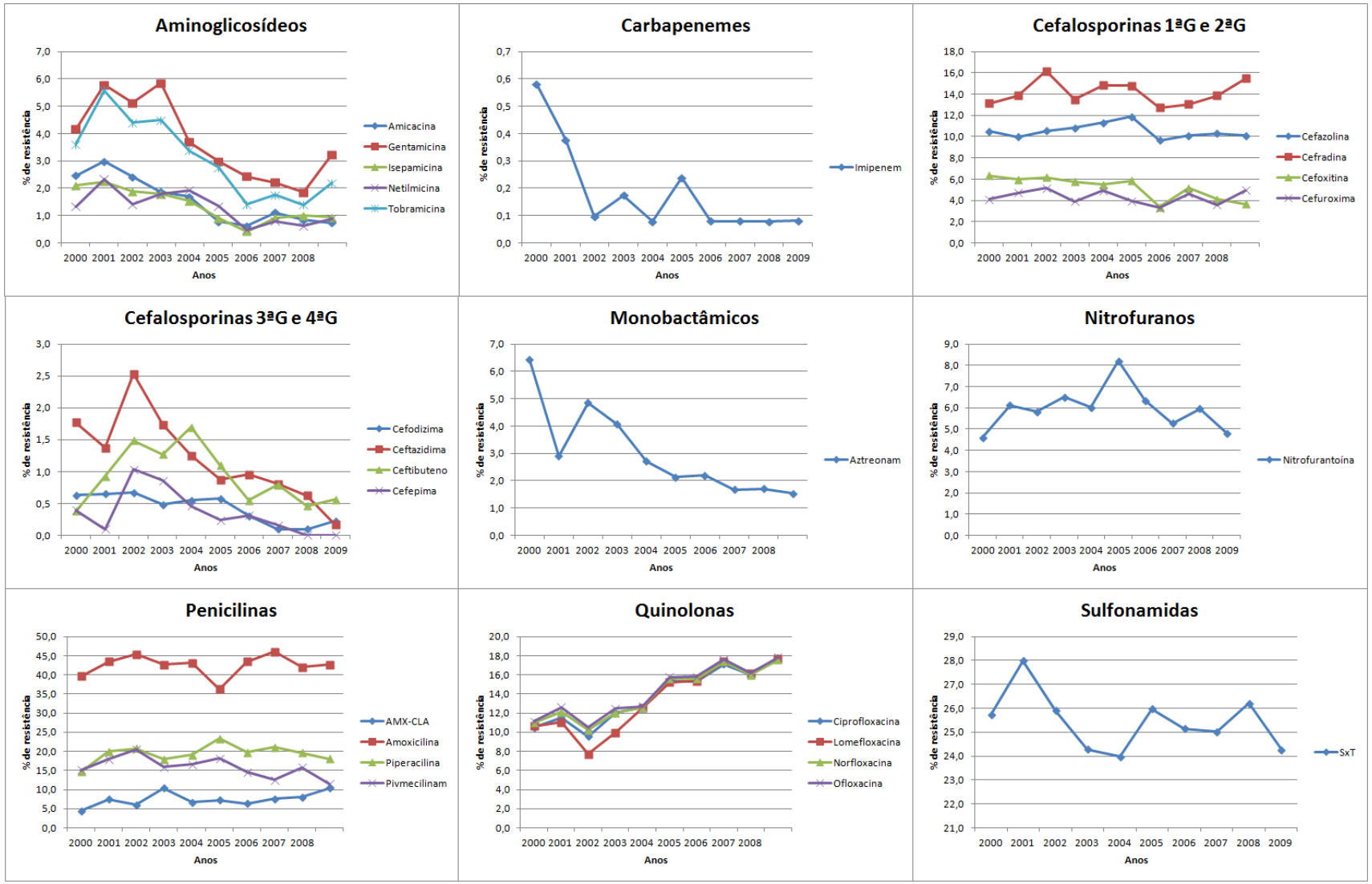


Figura 14 - Evolução temporal da resistência de *Escherichia coli* aos antimicrobianos.

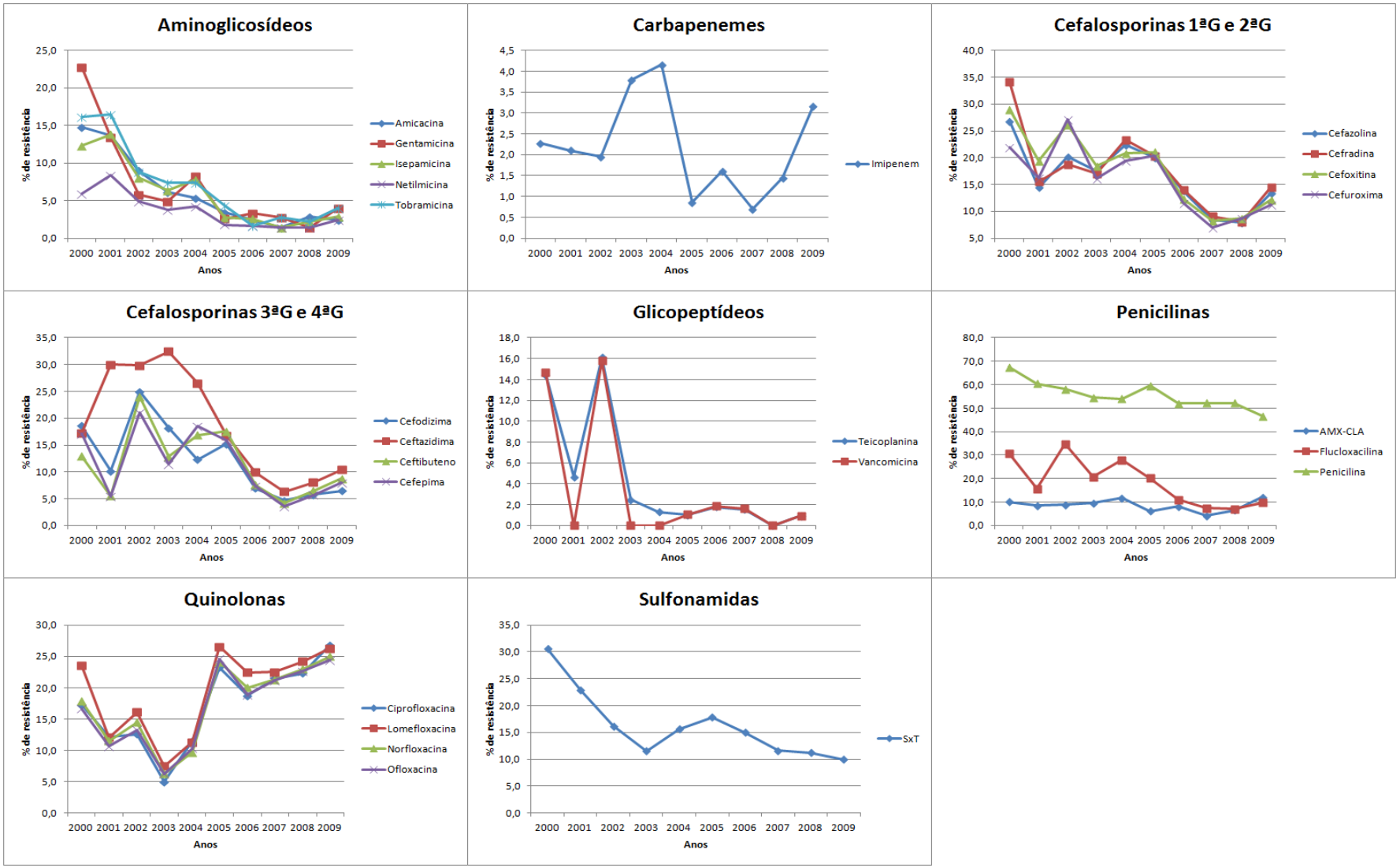


Figura 15 - Evolução temporal da resistência de *Staphylococcus aureus* aos antimicrobianos.

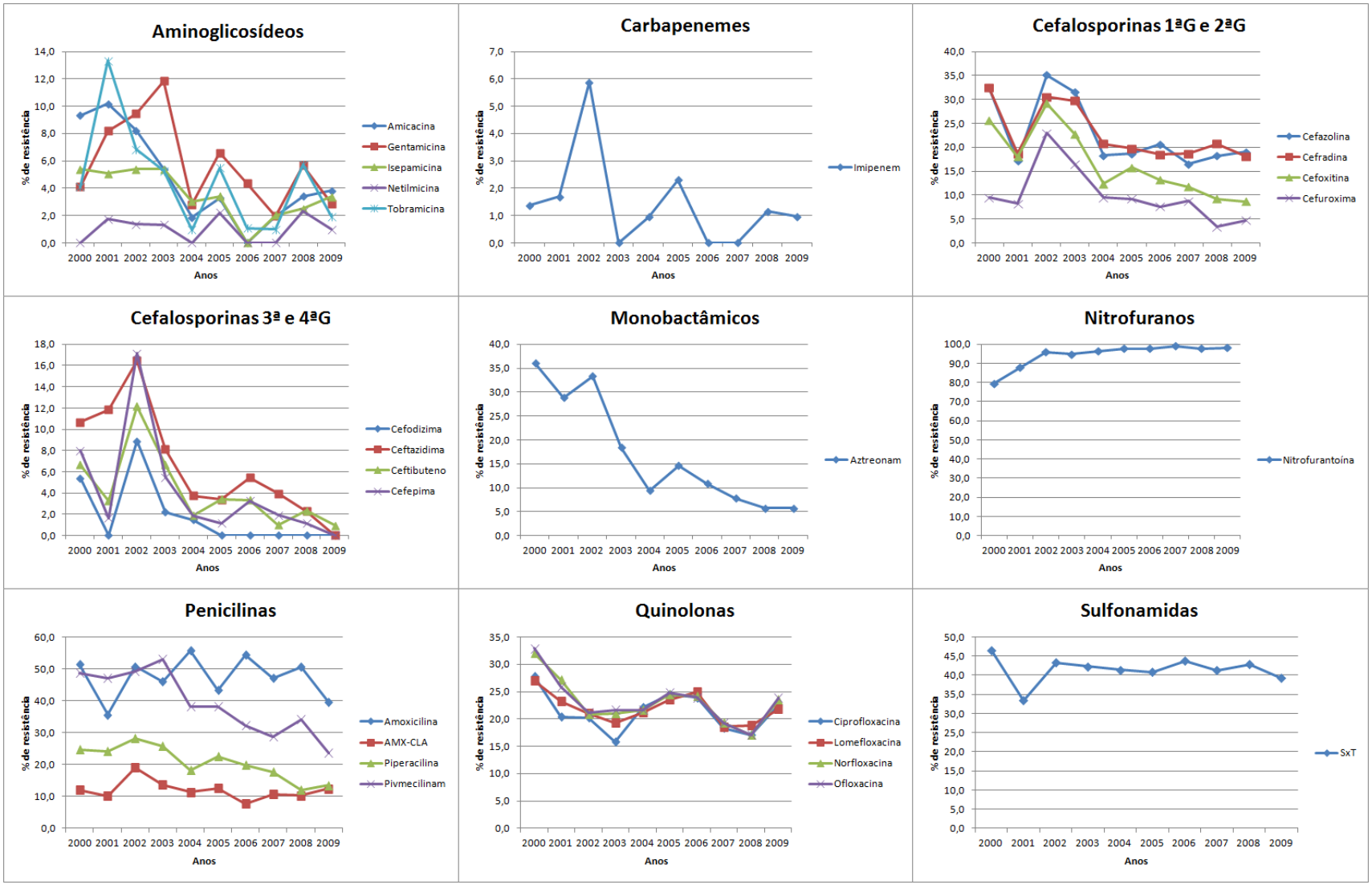


Figura 16 - Evolução temporal da resistência de *Proteus mirabilis* aos antimicrobianos.

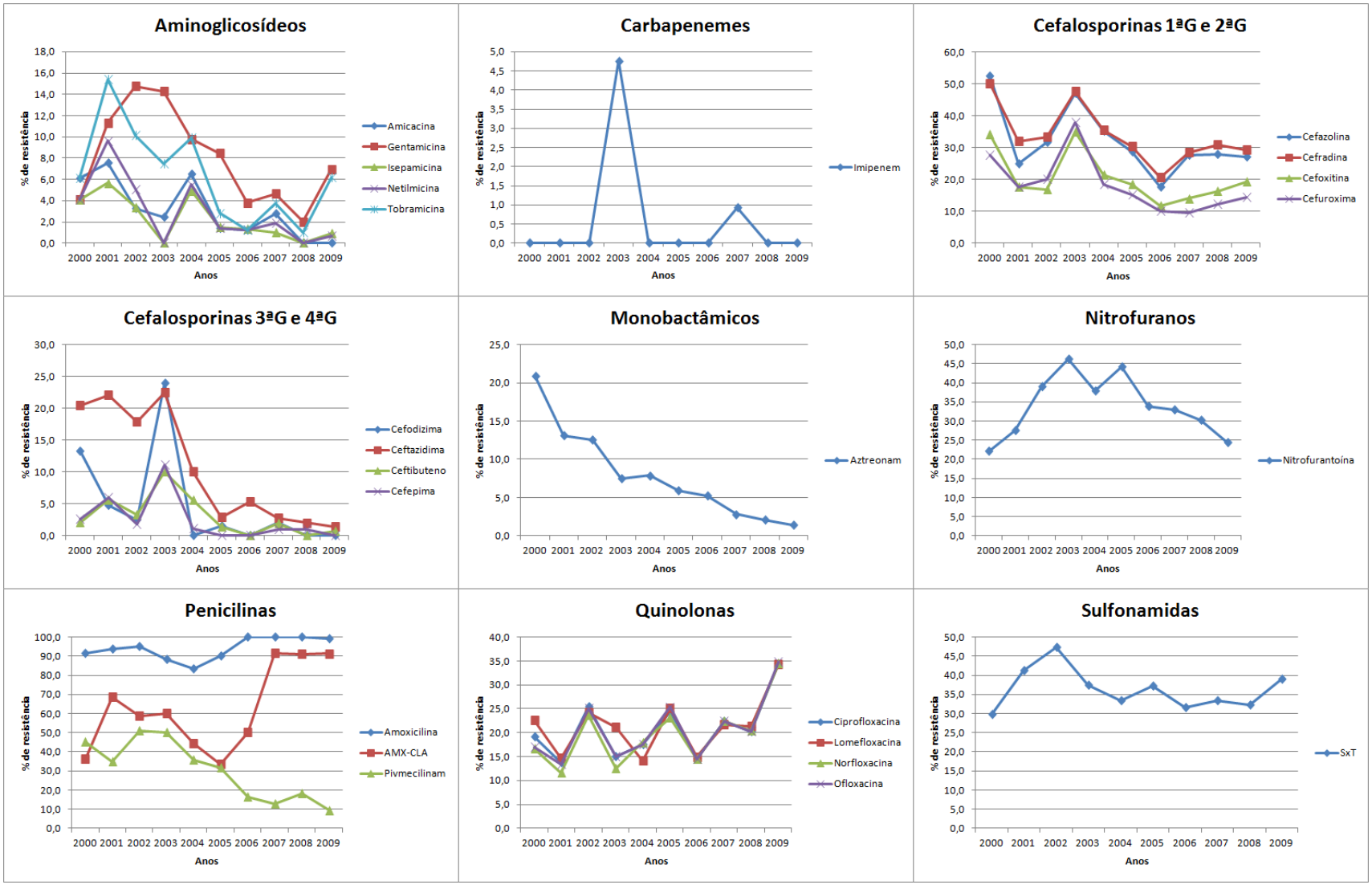


Figura 17 - Evolução temporal da resistência de *Klebsiella spp* aos antimicrobianos.

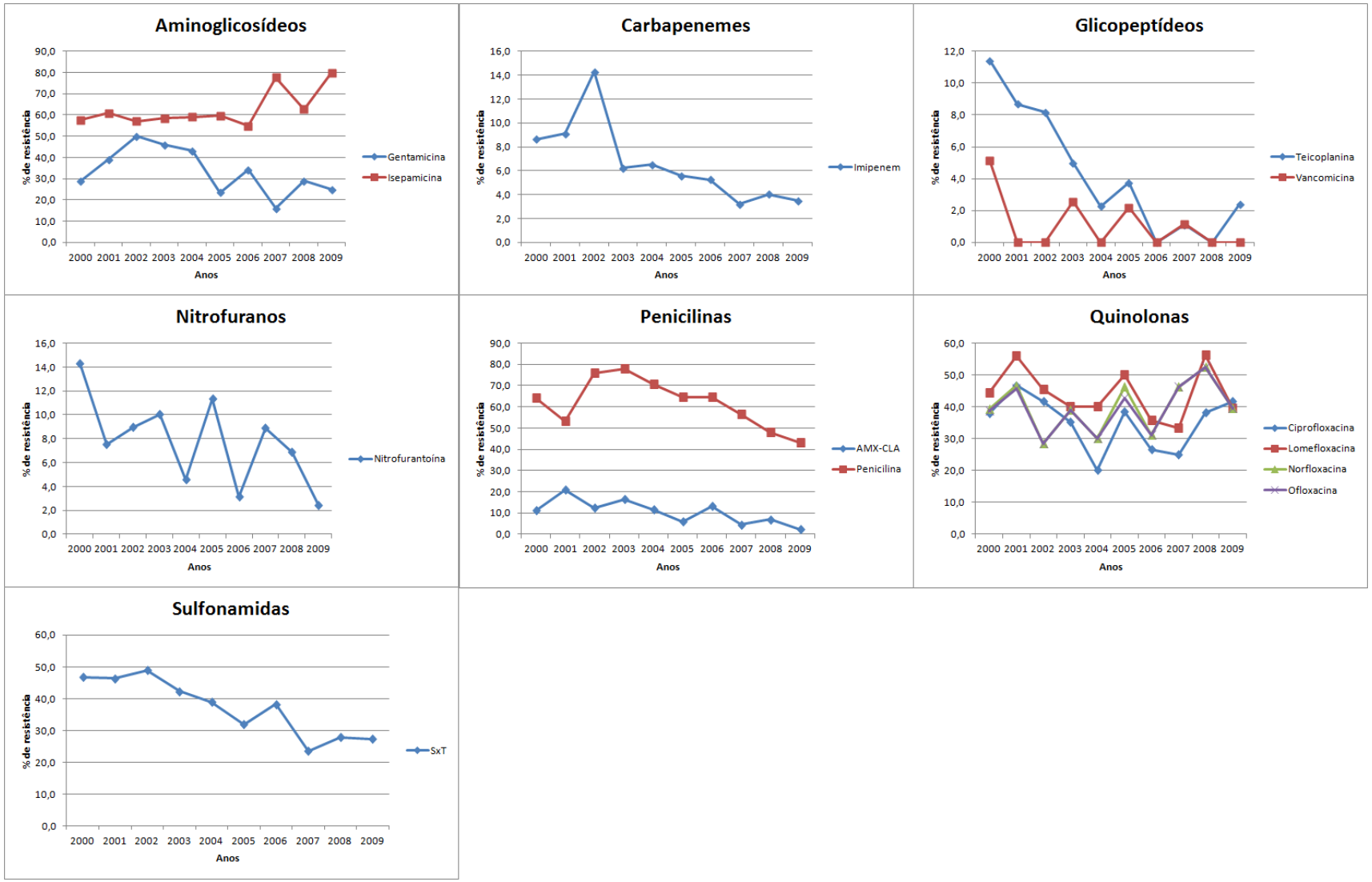


Figura 18 - Evolução temporal da resistência de *Enterococcus faecalis* aos antimicrobianos.

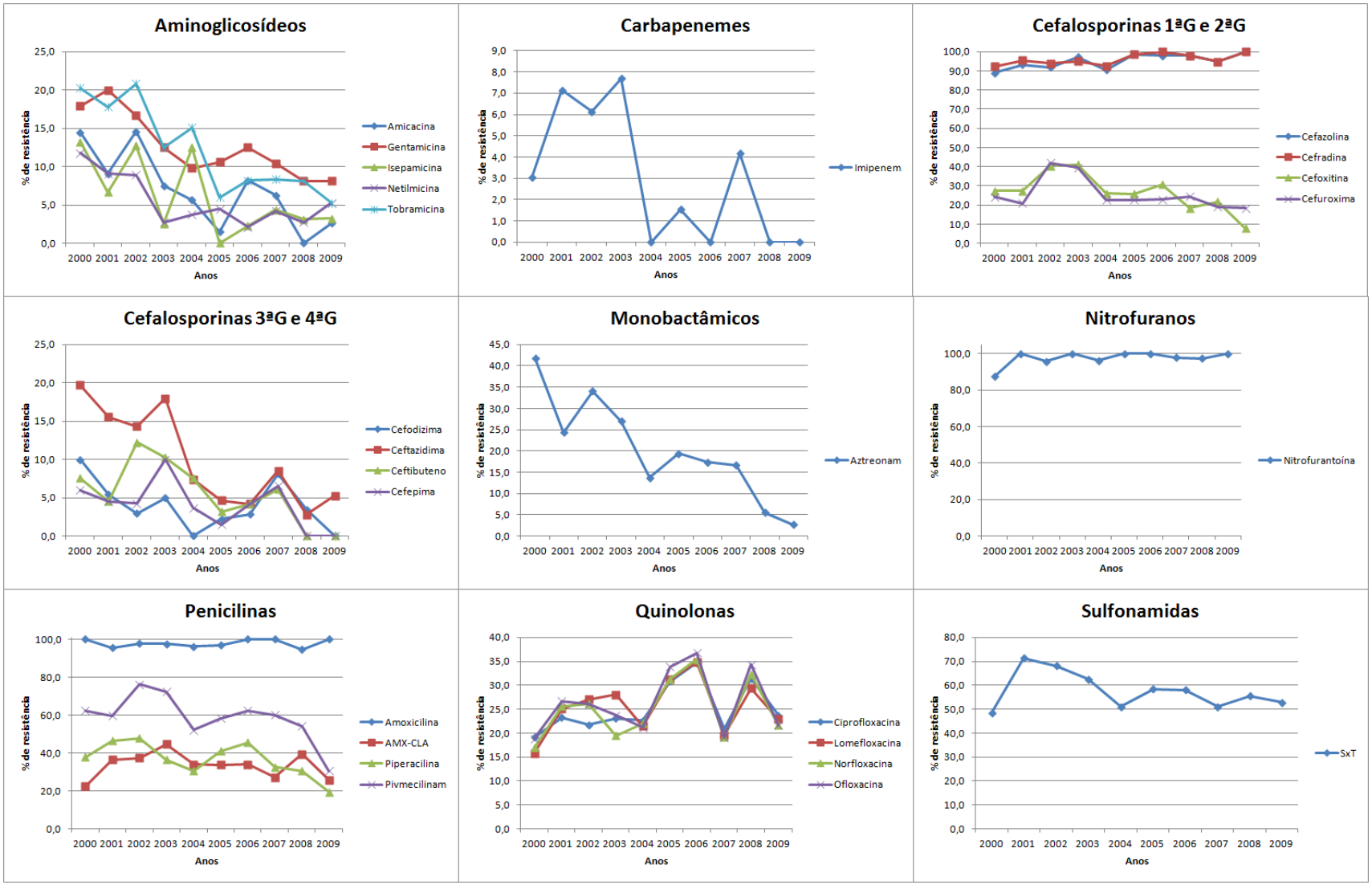


Figura 19 - Evolução temporal da resistência de *Proteus vulgaris* aos antimicrobianos.

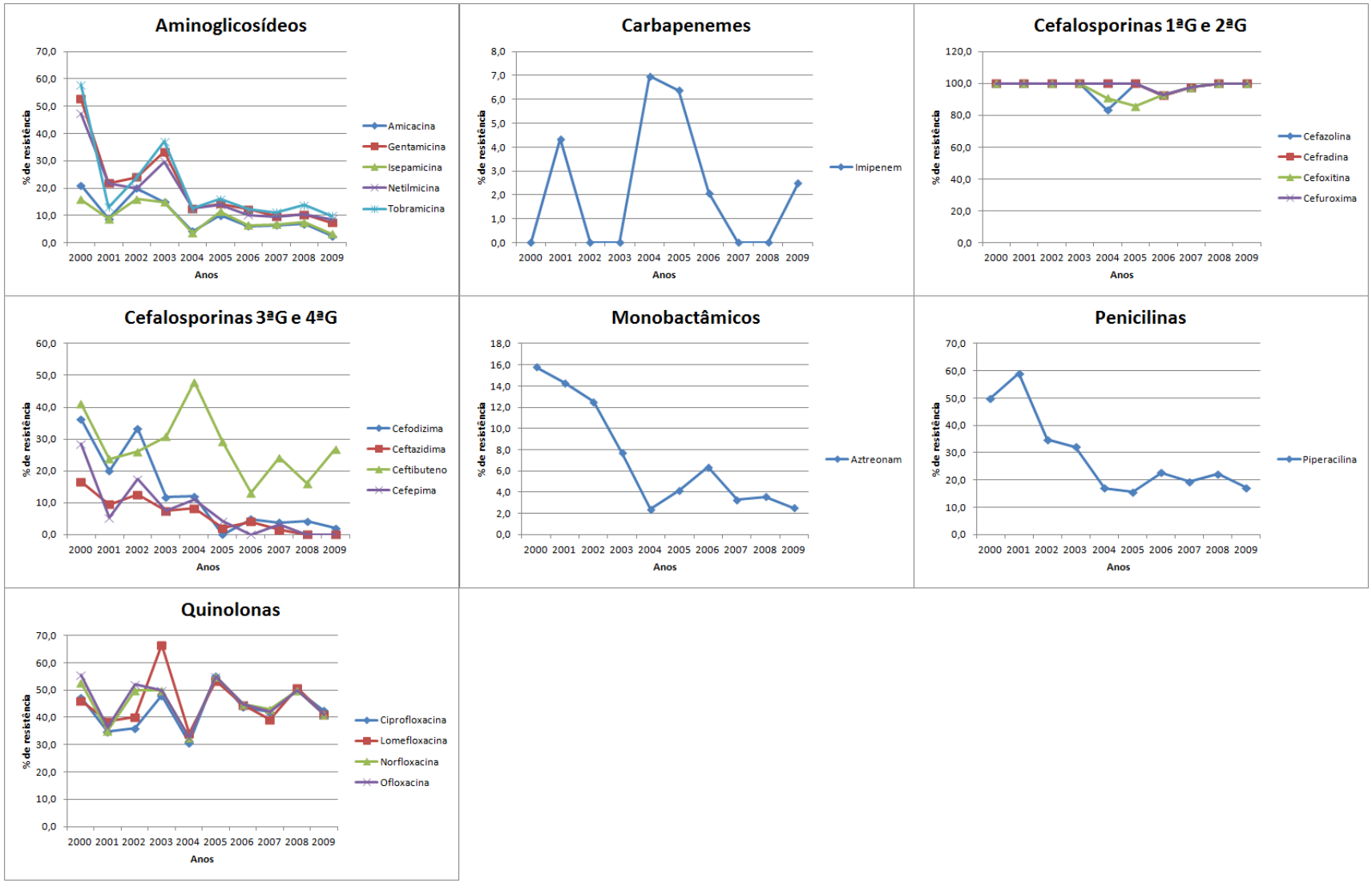


Figura 20 - Evolução temporal da resistência de *Pseudomonas aeruginosa* aos antimicrobianos.

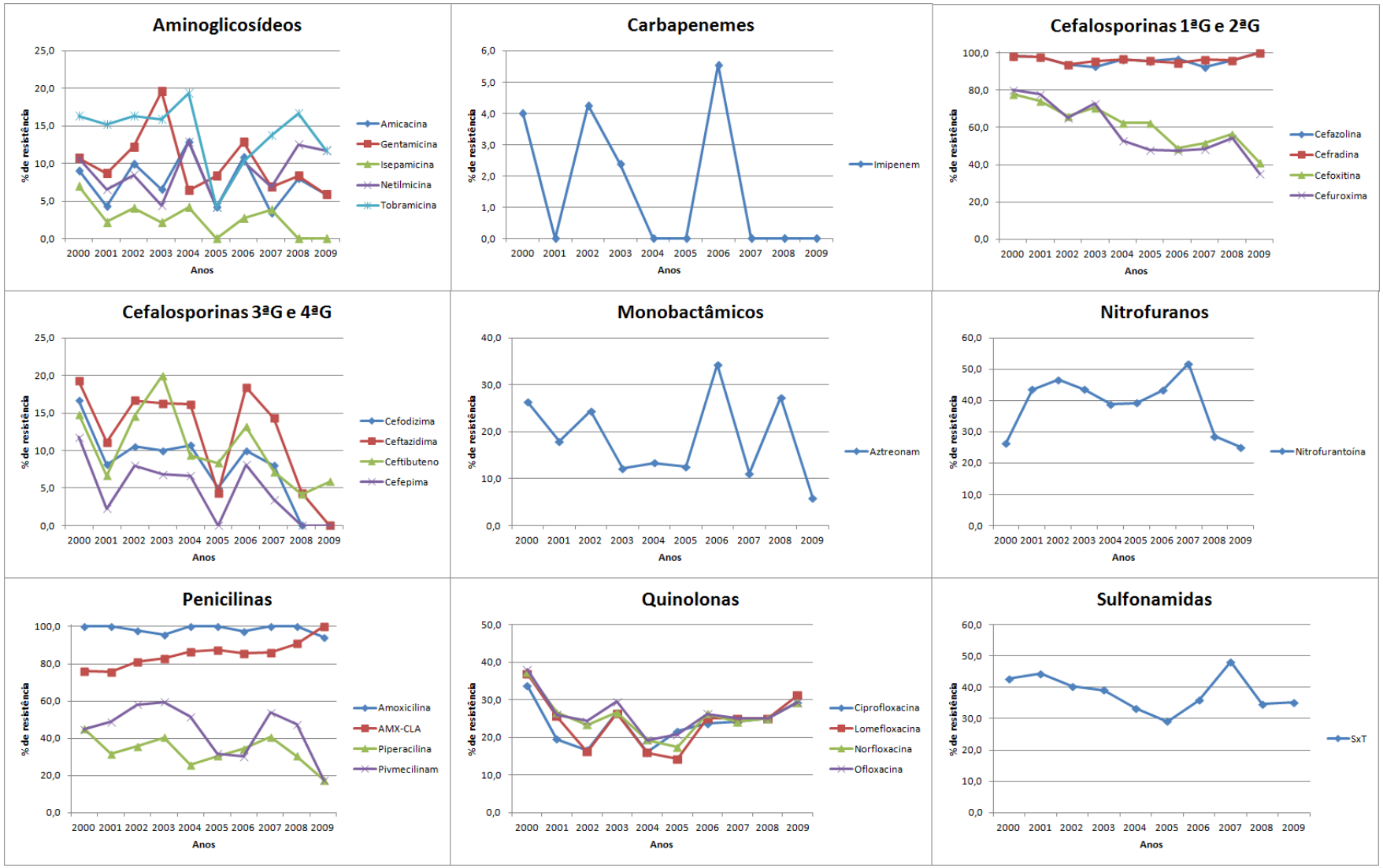


Figura 21 - Evolução temporal da resistência de *Enterobacter spp* aos antimicrobianos.

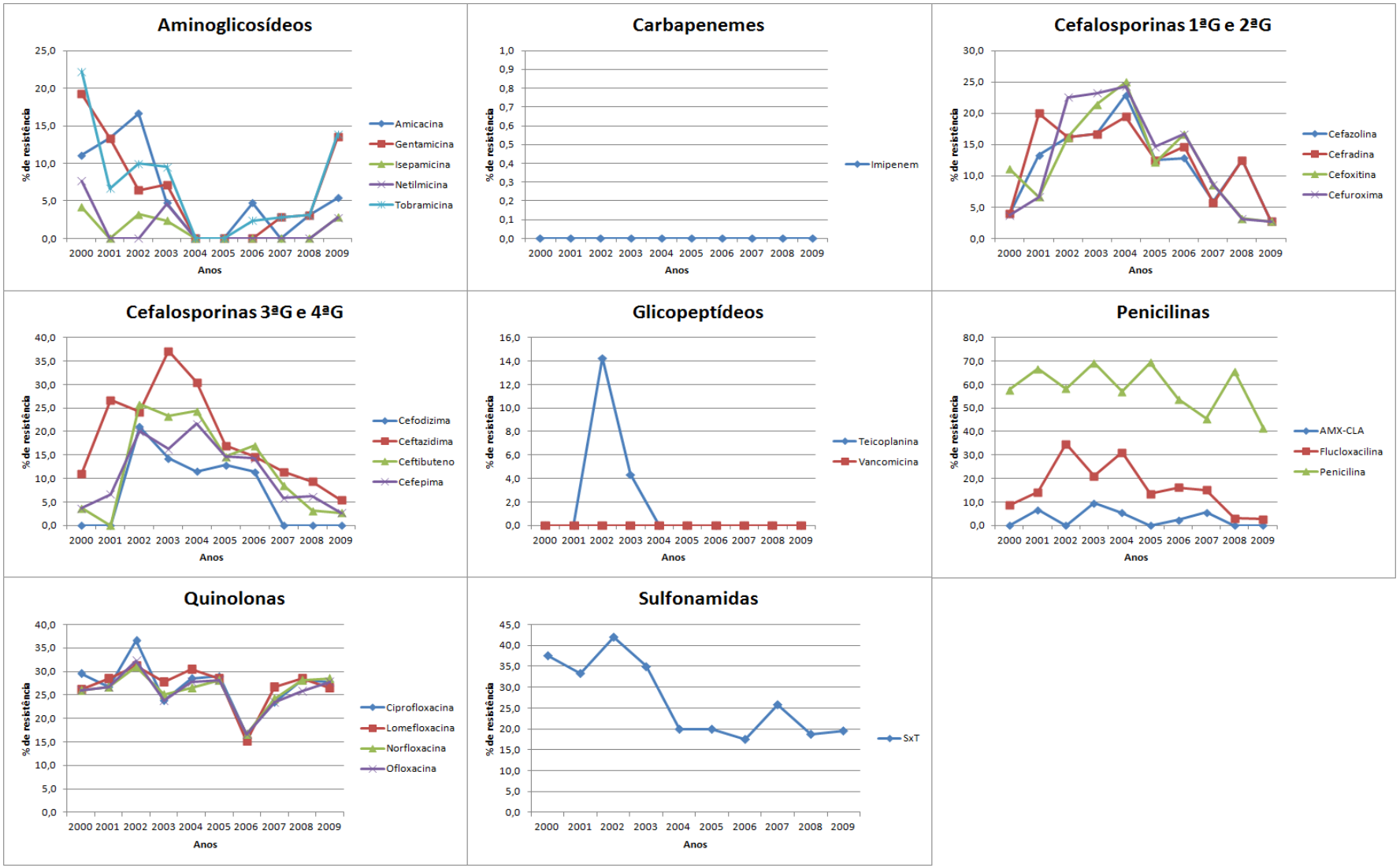


Figura 22 - Evolução temporal da resistência de *Staphylococcus epidermidis* aos antimicrobianos.

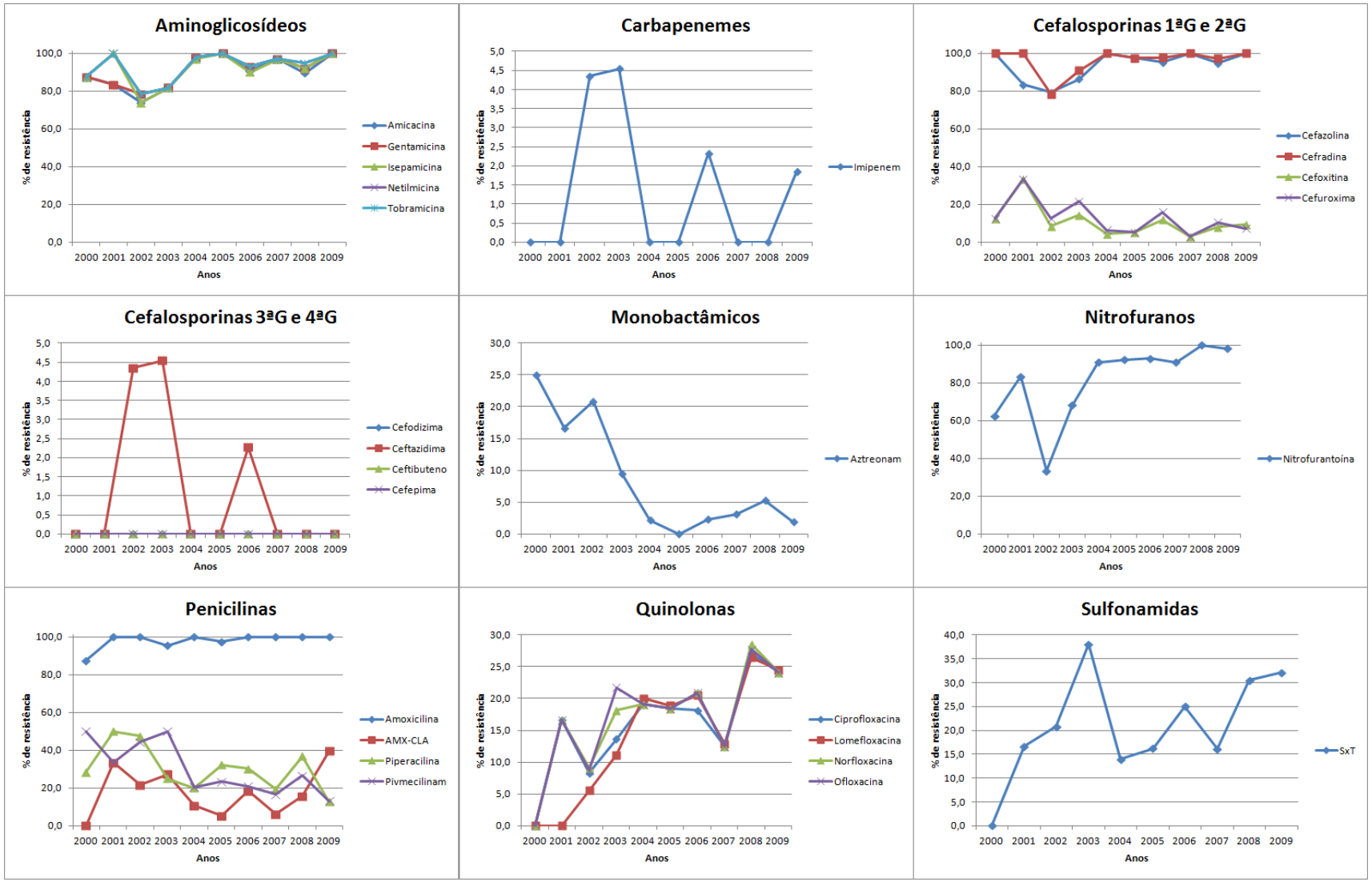


Figura 23 - Evolução temporal da resistência de *Providencia spp* aos antimicrobianos.

4.4.3 Padrão de resistência bacteriana segundo o sexo

Foram observadas diferenças significativas (teste U de Mann-Whitney = 20529333, ρ<0,05) de resistência bacteriana entre os dois sexos. As estirpes bacterianas isoladas em pacientes do sexo feminino foram, em média, resistentes a menos de 3 antimicrobianos e os isolados bacterianos do sexo masculino foram, em média, resistentes a 4 antimicrobianos (Tabela 16).

Tabela 16 - Número médio de antimicrobianos, aos quais os principais uropatógenos apresentaram resistência, segundo o sexo do paciente

Bactérias resistentes por sexo			
Sexo	N	Média	Desvio padrão
Masculino	3641	**4,08**	4,373
Feminino	13939	**2,66**	3,519

Não se observaram diferenças significativas (teste U de Mann-Whitney, ρ>0,05) de resistência bacteriana entre sexos para *P. aeruginosa* e para *S. epidermidis*. Para as outras bactérias a resistência foi superior nos homens, com excepção de *P. mirabilis* que mostrou uma taxa de resistência, à cefalosporina de 3ª geração cefodizima, igual em pacientes de ambos os sexos (Tabela 17).

Para todos os uropatógenos, com excepção de *S. epidermidis* e *P. aeruginosa*, observou-se diferenças significativas (teste U de Mann-Whitney, ρ<0,05) entre sexos de resistência aos diversos antimicrobianos pertencentes ao grupo das quinolonas. No entanto, para *E. faecalis* apenas foi apenas observado, diferenças significativas entre sexos de resistência às quinolonas ciprofloxacina e lomefloxacina (Tabela 17).

Para *E. coli*, *P. mirabilis* e *Enterobacter spp* foi observado para a maioria dos antimicrobianos diferenças significativas de resistência entre sexos (Tabela 17). Em todos os uropatógenos verificou-se uma analogia entre o sexo masculino e o feminino relativamente à resistência antimicrobiana, ou seja, o antimicrobiano para o qual os isolados de pacientes do sexo masculino apresentam uma resistência mais elevada, corresponde ao mesmo antimicrobiano para o qual os isolados dos pacientes do sexo feminino apresentam também uma maior resistência.

Tabela 17 - Padrão de resistência aos antimicrobianos das principais bactérias, por sexo.

		Escherichia coli							*Staphylococcus aureus*							*Proteus mirabilis*							*Klebsiella spp*							*Enterococcus faecalis*						
		Masculino			Feminino			p	Masculino			Feminino			p	Masculino			Feminino			p	Masculino			Feminino			p	Masculino			Feminino			p
		N	n	%	N	n	%		N	n	%	N	n	%		N	n	%	N	n	%		N	n	%	N	n	%		N	n	%	N	n	%	
Aminoglicosídeos	Amicacina	2120	41	1,9	9928	139	1,4	0,104	259	15	5,8	845	46	5,4	0,952	210	12	5,7	655	25	3,8	0,341	227	6	2,6	573	15	2,6	0,351	---	---	---	---	---	---	---
	Gentamicina	2116	133	6,3	9918	306	3,1	**0,000**	262	19	7,3	854	50	5,9	0,746	211	15	7,1	657	32	4,9	**0,034**	225	19	8,4	573	39	6,8	0,416	180	64	35,6	472	143	30,3	0,319
	Isepamicina	1926	34	1,8	9069	114	1,3	0,119	236	13	5,5	787	42	5,3	0,546	197	9	4,6	590	18	3,1	0,518	207	5	2,4	500	9	1,8	0,310	122	82	67,2	325	199	61,2	0,443
	Netilmicina	2101	36	1,7	9875	116	1,2	0,070	254	11	4,3	840	25	3,0	0,421	208	6	2,9	646	2	0,3	**0,042**	226	6	2,7	566	14	2,5	0,607	---	---	---	---	---	---	---
	Tobramicina	2109	103	4,9	9890	259	2,6	**0,000**	258	21	8,1	849	50	5,9	0,260	205	15	7,3	655	20	3,1	**0,034**	226	18	8,0	567	28	4,9	**0,042**	---	---	---	---	---	---	---
Carbapenemes	Imipenem	2081	8	0,4	9765	13	0,1	0,142	257	10	3,9	849	13	1,5	0,147	205	6	2,9	641	5	0,8	**0,035**	225	0	0,0	560	3	0,5	0,255	191	10	5,2	481	32	6,7	0,437
Cefalosporinas 1ªG	Cefazolina	2095	330	15,8	9824	925	9,4	**0,000**	259	57	22,0	838	114	13,6	0,058	209	65	31,1	653	126	19,3	**0,001**	220	82	37,3	546	147	26,9	**0,036**	---	---	---	---	---	---	---
	Cefradina	2099	404	19,2	9895	1291	13,0	**0,000**	257	62	24,1	826	117	14,2	**0,031**	211	65	30,8	651	127	19,5	**0,001**	223	85	38,1	565	167	29,6	0,086	---	---	---	---	---	---	---
Cefalosporinas 2ªG	Cefoxitina	2098	152	7,2	9856	461	4,7	**0,002**	258	52	20,2	839	130	15,5	0,345	208	42	20,2	652	94	14,4	**0,048**	221	51	23,1	560	97	17,3	0,144	---	---	---	---	---	---	---
	Cefuroxima	2093	140	6,7	9840	373	3,8	**0,000**	256	53	20,7	835	112	13,4	0,103	210	27	12,9	653	56	8,6	**0,002**	223	49	22,0	558	77	13,8	**0,027**	---	---	---	---	---	---	---
Cefalosporinas 3ªG	Cefodizima	1532	12	0,8	7427	25	0,3	0,177	195	25	12,8	646	66	10,2	0,973	151	2	1,3	458	6	1,3	**0,020**	168	7	4,2	427	7	1,6	0,372	---	---	---	---	---	---	---
	Ceftazidima	2070	33	1,6	9673	104	1,1	0,088	258	49	19,0	826	136	16,5	0,534	209	10	4,8	654	41	6,3	0,445	222	28	12,6	554	33	6,0	**0,033**	---	---	---	---	---	---	---
	Ceftibuteno	2112	27	1,3	9910	84	0,8	0,174	255	38	14,9	833	83	10,0	0,233	207	8	3,9	657	25	3,8	0,119	223	4	1,8	568	15	2,6	0,775	---	---	---	---	---	---	---
Cefalosporinas 4ªG	Cefepima	2097	7	0,3	9824	34	0,3	0,760	260	37	14,2	826	79	9,6	0,103	206	5	2,4	653	27	4,1	0,531	218	6	2,8	545	6	1,1	0,385	---	---	---	---	---	---	---
Glicopeptídeos	Teicoplanina	---	---	---	---	---	---	---	205	9	4,4	622	17	2,7	0,637	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	174	10	5,7	447	15	3,4	0,427
	Vancomicina	---	---	---	---	---	---	---	196	7	3,6	581	13	2,2	0,781	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	127	0	0,0	345	5	1,4	0,085
Monobactâmicos	Aztreonam	2094	73	3,5	9828	275	2,8	0,296	---	---	---	---	---	---	---	206	30	14,6	655	103	15,7	0,746	220	15	6,8	555	33	5,9	0,574	---	---	---	---	---	---	---
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	2058	185	9,0	9710	520	5,4	**0,000**	---	---	---	---	---	---	---	207	198	95,7	656	623	95,0	0,621	215	85	39,5	553	167	30,2	**0,036**	178	14	7,9	473	38	8,0	0,849
Penicilinas	Amoxicilina	2100	1056	50,3	9843	4013	40,8	**0,010**	---	---	---	---	---	---	---	208	115	55,3	655	297	45,3	**0,023**	103	102	99,0	269	258	95,9	0,324	---	---	---	---	---	---	---
	AMX-CLA	2091	215	10,3	9788	677	6,9	**0,000**	259	39	15,1	848	53	6,3	**0,000**	209	42	20,1	654	60	9,2	**0,000**	87	74	85,1	229	184	80,3	0,348	187	18	9,6	478	45	9,4	0,767
	Flucloxacilina	---	---	---	---	---	---	---	231	47	20,3	761	120	15,8	0,691	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	Penicilina	---	---	---	---	---	---	---	248	160	64,5	788	411	52,2	0,196	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	177	109	61,6	469	277	59,1	0,953
	Piperacilina	2067	497	24,0	9682	1791	18,5	**0,009**	---	---	---	---	---	---	---	198	49	24,7	634	117	18,5	0,112	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	Pivmecilinam	2036	425	20,9	9510	1394	14,7	**0,000**	---	---	---	---	---	---	---	199	89	44,7	613	217	35,4	**0,033**	210	68	32,4	497	107	21,5	**0,009**	---	---	---	---	---	---	---
Quinolonas	Ciprofloxacina	2099	465	22,2	9853	1202	12,2	**0,000**	258	86	33,3	845	113	13,4	**0,000**	208	73	35,1	657	111	16,9	**0,000**	222	72	32,4	562	103	18,3	**0,000**	76	41	53,9	184	58	31,5	**0,001**
	Lomefloxacina	1815	410	22,6	8819	1050	11,9	**0,000**	217	79	36,4	628	99	15,8	**0,000**	176	58	33,0	589	109	18,5	**0,000**	173	59	34,1	468	88	18,8	**0,000**	56	33	58,9	150	60	40,0	**0,011**
	Norfloxacina	2078	474	22,8	9815	1210	12,3	**0,000**	252	83	32,9	821	113	13,8	**0,000**	210	76	36,2	657	122	18,6	**0,000**	217	68	31,3	562	101	18,0	**0,000**	72	36	50,0	190	71	37,4	0,080
	Ofloxacina	2098	483	23,0	9839	1237	12,6	**0,000**	254	81	31,9	837	113	13,5	**0,000**	209	75	35,9	651	122	18,7	**0,000**	223	72	32,3	560	102	18,2	**0,000**	74	36	48,6	191	71	37,2	0,121
Sulfonamidas	SxT	2074	685	33,0	9833	2340	23,8	**0,000**	255	57	22,4	820	111	13,5	**0,018**	202	111	55,0	629	234	37,2	**0,000**	220	91	41,4	556	188	33,8	0,161	172	78	45,3	437	138	31,6	**0,003**

AMX - CLA: Amoxicilina-ácido Clavulânico; SxT: Sulfametoxazol + Trimetoprim; n: número total de bactérias resistentes a cada antibiótico; N: número total de bactérias testadas para cada antibiótico; --- Não testado

Continuação da Tabela 17 – Padrão de resistência aos antimicrobianos das principais bactérias, por sexo.

		Proteus vulgaris							*Pseudomonas aeruginosa*							*Enterobacter spp*							*Staphylococcus epidermidis*							*Providencia spp*						
		Masculino			Feminino			p	Masculino			Feminino			p	Masculino			Feminino			p	Masculino			Feminino			p	Masculino			Feminino			p
		N	n	%	N	n	%		N	n	%	N	n	%		N	n	%	N	n	%		N	n	%	N	n	%		N	n	%	N	n	%	
Aminoglicosídeos	Amicacina	125	8	6,4	367	28	7,6	0,777	212	15	7,1	231	20	8,7	0,716	132	12	9,1	228	16	7,0	0,679	78	1	1,3	258	16	6,2	0,110	65	58	89,2	242	227	93,8	0,172
	Gentamicina	123	15	12,2	364	48	13,2	0,678	210	33	15,7	231	34	14,7	0,433	131	17	13,0	230	22	9,6	0,226	78	6	7,7	259	13	5,0	0,503	65	59	90,8	242	229	94,6	0,217
	Isepamicina	111	6	5,4	333	22	6,6	0,487	182	15	8,2	205	17	8,3	0,993	123	5	4,1	225	6	2,7	0,848	69	0	0,0	245	4	1,6	0,120	60	55	91,7	222	207	93,2	0,616
	Netilmicina	123	9	7,3	361	19	5,3	0,613	212	33	15,6	231	31	13,4	0,310	131	19	14,5	227	12	5,3	**0,006**	78	0	0,0	258	5	1,9	0,200	65	61	93,8	242	229	94,6	0,758
	Tobramicina	125	18	14,4	369	44	11,9	0,565	212	36	17,0	231	37	16,0	0,572	130	30	23,1	228	22	9,6	**0,000**	78	7	9,0	257	15	5,8	0,421	64	60	93,8	242	229	94,6	0,737
Carbapenemes	Imipenem	123	3	2,4	359	11	3,1	0,527	204	4	2,0	221	6	2,7	0,464	117	5	4,3	220	2	0,9	**0,040**	75	0	0,0	261	0	0,0	0,614	63	2	3,2	245	2	0,8	0,141
Cefalosporinas 1ªG	Cefazolina	127	124	97,6	357	335	93,8	0,097	73	71	97,3	79	78	98,7	0,947	125	122	97,6	221	210	95,0	0,251	76	8	10,5	248	31	12,5	0,804	66	61	92,4	245	236	96,3	0,175
	Cefradina	125	123	98,4	361	343	95,0	0,101	75	74	98,7	80	79	98,8	0,336	131	128	97,7	229	219	95,6	0,320	77	9	11,7	257	32	12,5	0,518	64	61	95,3	246	239	97,2	0,458
Cefalosporinas 2ªG	Cefoxitina	124	42	33,9	365	89	24,4	0,080	83	82	98,8	87	84	96,6	0,091	126	94	74,6	227	132	58,1	**0,003**	77	7	9,1	260	37	14,2	0,766	63	12	19,0	245	14	5,7	**0,001**
	Cefuroxima	123	40	32,5	358	82	22,9	**0,025**	83	82	98,8	82	81	98,8	0,317	128	96	75,0	228	126	55,3	**0,000**	78	6	7,7	262	40	15,3	0,415	66	16	24,2	251	16	6,4	**0,000**
Cefalosporinas 3ªG	Cefodizima	78	3	3,8	242	10	4,1	0,765	141	9	6,4	170	15	8,8	0,818	89	12	13,5	164	10	6,1	0,103	59	4	6,8	186	16	8,6	0,806	54	0	0,0	215	0	0,0	1,000
	Ceftazidima	124	15	12,1	363	35	9,6	0,320	207	4	1,9	229	14	6,1	0,304	125	22	17,6	222	26	11,7	0,244	77	9	11,7	259	54	20,8	0,131	64	1	1,6	246	2	0,8	0,586
	Ceftibuteno	119	8	6,7	366	20	5,5	0,365	202	57	28,2	223	57	25,6	0,278	126	19	15,1	229	22	9,6	**0,039**	77	6	7,8	262	40	15,3	0,149	65	0	0,0	248	0	0,0	1,000
Cefalosporinas 4ªG	Cefepima	124	6	4,8	364	14	3,8	0,118	200	10	5,0	220	10	4,5	0,840	126	11	8,7	223	9	4,0	**0,011**	77	7	9,1	261	33	12,6	0,597	66	0	0,0	248	0	0,0	1,000
Glicopeptídeos	Teicoplanina	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	56	0	0,0	177	2	1,1	0,359	---	---	---	---	---	---	---
	Vancomicina	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	53	0	0,0	165	0	0,0	1,000	---		---	---	---	---	---
Monobactâmicos	Aztreonam	120	29	24,2	350	72	20,6	0,599	200	11	5,5	223	12	5,4	0,764	114	22	19,3	215	43	20,0	0,839	---	---	---	---	---	---	---	64	4	6,3	246	12	4,9	0,659
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	122	122	100,0	361	347	96,1	**0,027**	---	---	---	---	---	---	---	126	65	51,6	221	72	32,6	**0,000**	---	---	---	---	---	---	---	65	58	89,2	242	210	86,8	0,569
Penicilinas	Amoxicilina	123	122	99,2	364	355	97,5	0,262	---	---	---	---	---	---	---	130	129	99,2	229	225	98,3	0,450	---	---	---	---	---	---	---	64	64	100,0	250	247	98,8	0,379
	AMX-CLA	124	52	41,9	362	108	29,8	**0,010**	---	---	---	---	---	---	---	124	108	87,1	221	179	81,0	0,144	78	1	1,3	260	9	3,5	0,384	65	18	27,7	244	39	16,0	**0,025**
	Flucloxacilina	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	73	9	12,3	231	39	16,9	0,453	---	---	---	---	---	---	---
	Penicilina	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	74	34	45,9	241	149	61,8	0,063	---	---	---	---	---	---	---
	Piperacilina	113	56	49,6	344	115	33,4	**0,002**	199	48	24,1	219	53	24,2	0,987	118	54	45,8	217	63	29,0	**0,003**	---	---	---	---	---	---	---	65	22	33,8	235	58	24,7	0,075
	Pivmecilinam	114	82	71,9	336	184	54,8	**0,001**	---	---	---	---	---	---	---	112	64	57,1	211	87	41,2	**0,003**	---	---	---	---	---	---	---	58	19	32,8	227	50	22,0	**0,047**
Quinolonas	Ciprofloxacina	121	44	36,4	363	77	21,2	**0,001**	208	95	45,7	232	96	41,4	0,192	130	48	36,9	227	37	16,3	**0,000**	73	24	32,9	258	64	24,8	0,068	65	18	27,7	247	39	15,8	**0,018**
	Lomefloxacina	103	40	38,8	317	66	20,8	**0,000**	162	76	46,9	187	77	41,2	0,153	103	46	44,7	199	30	15,1	**0,000**	61	20	32,8	193	47	24,4	0,239	53	15	28,3	219	36	16,4	**0,026**
	Norfloxacina	116	42	36,2	354	75	21,2	**0,001**	206	99	48,1	231	97	42,0	0,101	129	57	44,2	226	37	16,4	**0,000**	76	23	30,3	250	61	24,4	0,149	64	19	29,7	243	40	16,5	**0,014**
	Ofloxacina	123	47	38,2	360	79	21,9	**0,000**	205	99	48,3	233	98	42,1	0,099	130	58	44,6	226	39	17,3	**0,000**	76	23	30,3	257	62	24,1	0,119	64	19	29,7	246	41	16,7	**0,015**
Sulfonamidas	SxT	124	80	64,5	358	196	54,7	0,061	---	---	---	---	---	---	---	129	73	56,6	227	67	29,5	**0,000**	74	22	29,7	254	63	24,8	0,278	66	20	30,3	237	50	21,1	0,117

AMX - CLA: Amoxicilina-ácido Clavulânico; SxT: Sulfametoxazol + Trimetoprim; n: número total de bactérias resistentes a cada antibiótico; N: número total de bactérias testadas para cada antibiótico; --- Não testado

4.4.4 Padrão de resistência bacteriana segundo os grupos etários

Foram observadas diferenças significativas (teste Kruskal-Wallis, $\chi^2_{(4)}$= 222,496; p<0,05) de resistência bacteriana entre os diferentes grupos etários. O padrão de resistência dos uropatógenos isolados de doentes idosos foi estatisticamente diferente (teste U de Mann-Whitney, p<0,05) dos restantes grupos etários (Tabela 18). De um modo geral, observou-se um aumento da resistência bacteriana com o aumento da idade do paciente (Tabela 19).

As estirpes bacterianas isoladas de pacientes idosos foram, em média, resistentes a mais de três antimicrobianos. Os restantes grupos etários foram, em média, resistentes a menos de três antimicrobianos (Tabela 19).

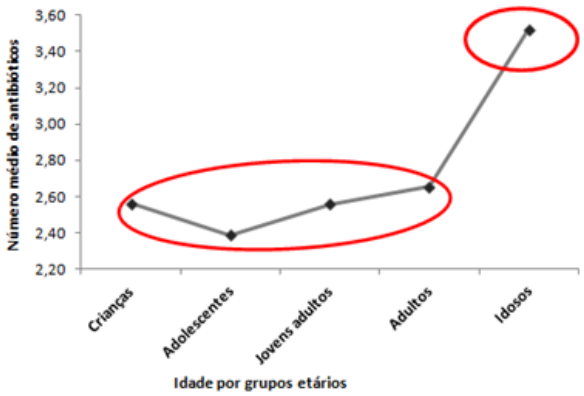
Tabela 18 – Avaliação do nível de significância da resistência bacteriana segundo os diversos grupos etários, calculada através do teste U de Mann-Whitney.

Resistência bacteriana por grupo etário	
Grupos etários	**p**
Crianças - Adolescentes	0,508
Crianças - Jovens adultos	0,204
Crianças - Adultos	0,741
Crianças - Idosos	**0,000**
Adolescentes - Jovens adultos	0,833
Adolescentes - Adultos	0,599
Adolescentes - Idosos	**0,000**
Jovens adultos - Adultos	0,059
Jovens adultos - Idosos	**0,000**
Adultos - Idosos	**0,000**

Tabela 19 - Número médio de antimicrobianos aos quais os principais uropatógenos apresentaram resistência, por grupo etário.

Resistência bacteriana por grupo etário

Grupo etário	N	Média	Desvio padrão
Crianças	615	2,56	3,402
Adolescentes	340	2,39	3,204
Jovens adultos	4113	2,56	3,523
Adultos	5810	2,65	3,518
Idosos	6702	**3,52**	4,069



Para *E. coli* e *Enterobacter spp* foi observado, para um elevado número de antimicrobianos diferenças significativas (teste Kruskal-Wallis, $p<0,05$) de resistência entre os grupos etários (Tabela 20 e 23). Estes uropatógenos foram de um modo geral, mais resistentes em idosos.

Para as bactérias *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *P. vulgaris* e *P. aeruginosa,* verificou-se diferenças significativas de resistência entre os grupos etários a um número reduzido de antimicrobianos (Tabela 22, 23 e 24).

Os isolados de *E. coli, S. aureus, Proteus mirabilis, Klebsiella spp, Enterobacter spp* e *Providencia spp* apresentaram diferenças significativas de resistência, entre os grupos etários, aos diversos antimicrobianos pertencentes ao grupo das quinolonas (Tabela 20, 21, 23 e 24). Foram observadas diferenças significativas, apenas a alguns antimicrobianos do grupo das quinolonas para isolados de *E. faecalis, P. vulgaris* e *S. epidermidis.*

Tabela 20 - Padrão de resistência aos antimicrobianos e de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, por grupo etário.

Grupo de antibiótico	Antibióticos	Crianças (0-12 anos)			Adolescentes (13-18 anos)			Jovens adultos (19-34 anos)			Adultos (35-64 anos)			Idosos (> 65 anos)			p
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
Escherichia coli																	
Aminoglicosídeos	Amicacina	435	4	0,9	222	5	2,3	2858	50	1,7	4125	60	1,5	4408	61	1,4	**,004**
	Gentamicina	435	11	2,5	224	7	3,1	2851	90	3,2	4123	145	3,5	4401	186	4,2	,739
	Isepamicina	399	5	1,3	202	6	3,0	2638	43	1,6	3759	40	1,1	3997	54	1,4	**,026**
	Netilmicina	432	5	1,2	220	1	0,5	2839	37	1,3	4109	50	1,2	4376	59	1,3	,549
	Tobramicina	435	13	3,0	221	5	2,3	2846	79	2,8	4114	106	2,6	4383	159	3,6	,157
Carbapenemes	Imipenem	426	1	0,2	216	1	0,5	2807	3	0,1	4056	7	0,2	4341	9	0,2	,236
Cefalosporinas 1ªG	Cefazolina	433	50	11,5	218	13	6,0	2821	258	9,1	4069	351	8,6	4378	583	13,3	**,000**
	Cefradina	433	61	14,1	222	18	8,1	2848	354	12,4	4110	525	12,8	4381	737	16,8	**,000**
Cefalosporinas 2ªG	Cefoxitina	428	15	3,5	219	10	4,6	2840	145	5,1	4090	176	4,3	4377	267	6,1	**,006**
	Cefuroxima	431	14	3,2	222	8	3,6	2814	108	3,8	4093	137	3,3	4373	246	5,6	**,000**
Cefalosporinas 3ªG	Cefodizima	330	3	0,9	161	0	0,0	2133	13	0,6	3080	10	0,3	3255	11	0,3	,084
	Ceftazidima	420	5	1,2	217	6	2,8	2782	52	1,9	4014	38	0,9	4310	36	0,8	**,000**
	Ceftibuteno	434	5	1,2	222	2	0,9	2845	34	1,2	4118	32	0,8	4403	38	0,9	,328
Cefalosporinas 4ªG	Cefepima	433	1	0,2	216	1	0,5	2813	21	0,7	4080	9	0,2	4379	9	0,2	**,000**
Monobactâmicos	Aztreonam	431	10	2,3	223	8	3,6	2822	115	4,1	4082	93	2,3	4364	122	2,8	**,000**
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	425	24	5,6	220	9	4,1	2789	122	4,4	4033	217	5,4	4301	333	7,7	**,001**
Penicilinas	Amoxicilina	430	199	46,3	219	93	42,5	2830	1102	38,9	4093	1694	41,4	4371	1981	45,3	,363
	AMX-CLA	425	29	6,8	221	13	5,9	2814	161	5,7	4064	289	7,1	4355	400	9,2	**,004**
	Piperacilina	425	82	19,3	215	44	20,5	2779	524	18,9	4026	773	19,2	4304	865	20,1	,234
	Pivmecilinam	417	63	15,1	209	35	16,7	2750	434	15,8	3947	588	14,9	4223	699	16,6	,139
Quinolonas	Ciprofloxacina	427	30	7,0	220	14	6,4	2832	265	9,4	4095	523	12,8	4378	835	19,1	**,000**
	Lomefloxacina	373	25	6,7	196	13	6,6	2498	229	9,2	3634	442	12,2	3933	751	19,1	**,000**
	Norfloxacina	426	30	7,0	222	16	7,2	2812	275	9,8	4081	530	13,0	4352	833	19,1	**,000**
	Ofloxacina	427	31	7,3	221	16	7,2	2826	284	10,0	4091	538	13,2	4372	851	19,5	**,000**
Sulfonamidas	SxT	428	122	28,5	223	56	25,1	2827	607	21,5	4069	983	24,2	4360	1257	28,8	**,001**
Staphylococcus aureus																	
Aminoglicosídeos	Amicacina	34	2	5,9	39	2	5,1	329	24	7,3	372	15	4,0	330	18	5,5	,317
	Gentamicina	34	3	8,8	39	0	0,0	334	28	8,4	374	18	4,8	335	20	6,0	,140
	Isepamicina	34	3	8,8	37	0	0,0	307	23	7,5	343	12	3,5	302	16	5,3	,103
	Netilmicina	33	2	6,1	39	0	0,0	329	18	5,5	366	7	1,9	327	9	2,8	,067
	Tobramicina	34	3	8,8	39	1	2,6	333	28	8,4	370	19	5,1	331	20	6,0	,192
Carbapenemes	Imipenem	33	0	0,0	37	0	0,0	328	7	2,1	374	6	1,6	334	10	3,0	,503
Cefalosporinas 1ªG	Cefazolina	34	4	11,8	39	3	7,7	327	48	14,7	369	47	12,7	328	69	21,0	,728
	Cefradina	34	4	11,8	38	2	5,3	315	51	16,2	367	52	14,2	329	70	21,3	,324
Cefalosporinas 2ªG	Cefoxitina	33	3	9,1	37	4	10,8	329	50	15,2	371	55	14,8	327	70	21,4	,848
	Cefuroxima	32	4	12,5	37	2	5,4	325	45	13,8	368	46	12,5	329	68	20,7	,609
Cefalosporinas 3ªG	Cefodizima	25	3	12,0	31	1	3,2	239	29	12,1	280	21	7,5	266	37	13,9	,407
	Ceftazidima	34	4	11,8	38	6	15,8	317	60	18,9	365	55	15,1	330	60	18,2	,355
	Ceftibuteno	34	4	11,8	38	3	7,9	324	30	9,3	364	32	8,8	328	52	15,9	,481
Cefalosporinas 4ªG	Cefepima	34	4	11,8	38	1	2,6	319	31	9,7	362	32	8,8	333	48	14,4	,375
Glicopeptídeos	Teicoplanina	26	0	0,0	27	1	3,7	222	8	3,6	283	9	3,2	269	8	3,0	,716
	Vancomicina	25	0	0,0	25	1	4,0	203	7	3,4	267	6	2,2	257	6	2,3	,535
Penicilinas	AMX-CLA	34	2	5,9	39	2	5,1	331	22	6,6	370	25	6,8	333	41	12,3	,102
	Flucloxacilina	30	3	10,0	35	4	11,4	297	56	18,9	333	45	13,5	297	59	19,9	,272
	Penicilina	34	21	61,8	35	20	57,1	310	146	47,1	340	179	52,6	317	205	64,7	**,018**
Quinolonas	Ciprofloxacina	34	5	14,7	39	0	0,0	329	35	10,6	372	56	15,1	329	103	31,3	**,000**
	Lomefloxacina	30	5	16,7	28	0	0,0	236	28	11,9	282	48	17,0	269	97	36,1	**,000**
	Norfloxacina	33	4	12,1	39	0	0,0	323	37	11,5	359	53	14,8	319	102	32,0	**,000**
	Ofloxacina	34	4	11,8	39	0	0,0	326	35	10,7	368	53	14,4	324	102	31,5	**,000**
Sulfonamidas	SxT	32	4	12,5	36	1	2,8	320	56	17,5	364	54	14,8	323	53	16,4	,103

AMX - CLA: Amoxicilina-ácido Clavulânico; SxT: Sulfametoxazol + Trimetoprim; n: número total de bactérias resistentes a cada antibiótico;
N: número total de bactérias testadas para cada antibiótico

Tabela 21 - Padrão de resistência aos antimicrobianos de *Proteus mirabilis* e de *Klebsiella spp*, por grupo etário.

Grupo de antibiótico	Antibióticos	Crianças (0-12 anos)			Adolescentes (13-18 anos)			Jovens adultos (19-34 anos)			Adultos (35-64 anos)			Idosos (> 65 anos)			p
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
Proteus mirabilis																	
Aminoglicosídeos	Amicacina	46	4	8,7	16	1	6,3	213	9	4,2	272	12	4,4	318	11	3,5	,951
	Gentamicina	47	2	4,3	16	1	6,3	213	7	3,3	272	22	8,1	320	15	4,7	,339
	Isepamicina	39	4	10,3	15	1	6,7	197	8	4,1	247	8	3,2	289	6	2,1	,575
	Netilmicina	47	1	2,1	16	1	6,3	211	0	0,0	266	2	0,8	314	4	1,3	,295
	Tobramicina	47	3	6,4	16	1	6,3	212	2	0,9	268	14	5,2	317	15	4,7	,400
Carbapenemes	Imipenem	45	3	6,7	15	0	0,0	207	2	1,0	268	3	1,1	311	3	1,0	**,049**
Cefalosporinas 1ªG	Cefazolina	46	10	21,7	15	1	6,7	212	40	18,9	271	58	21,4	318	82	25,8	,387
	Cefradina	45	7	15,6	15	3	20,0	208	39	18,8	272	59	21,7	322	84	26,1	,466
Cefalosporinas 2ªG	Cefoxitina	47	6	12,8	16	0	0,0	211	38	18,0	268	39	14,6	318	53	16,7	,674
	Cefuroxima	46	1	2,2	16	0	0,0	212	16	7,5	269	25	9,3	320	41	12,8	,259
Cefalosporinas 3ªG	Cefodizima	33	0	0,0	14	0	0,0	142	3	2,1	201	0	0,0	219	5	2,3	,093
	Ceftazidima	46	0	0,0	16	0	0,0	209	14	6,7	272	18	6,6	320	19	5,9	,293
	Ceftibuteno	47	0	0,0	16	0	0,0	213	12	5,6	270	5	1,9	318	16	5,0	,129
Cefalosporinas 4ªG	Cefepima	46	0	0,0	15	0	0,0	212	12	5,7	270	9	3,3	316	11	3,5	,287
Monobactâmicos	Aztreonam	47	5	10,6	15	1	6,7	212	47	22,2	270	36	13,3	317	44	13,9	,063
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	47	47	100,0	16	15	93,8	210	199	94,8	271	259	95,6	319	301	94,4	,560
Penicilinas	Amoxicilina	46	11	23,9	16	6	37,5	213	88	41,3	270	121	44,8	318	186	58,5	**,000**
	AMX-CLA	46	2	4,3	16	2	12,5	215	17	7,9	266	35	13,2	320	46	14,4	,095
	Piperacilina	44	2	4,5	14	4	28,6	205	38	18,5	260	51	19,6	309	71	23,0	,054
	Pivmecilinam	43	13	30,2	15	8	53,3	191	75	39,3	260	86	33,1	303	124	40,9	,108
Quinolonas	Ciprofloxacina	46	4	8,7	16	3	18,8	212	23	10,8	273	56	20,5	318	98	30,8	**,000**
	Lomefloxacina	42	4	9,5	15	3	20,0	183	21	11,5	245	53	21,6	280	86	30,7	**,000**
	Norfloxacina	47	6	12,8	16	4	25,0	210	31	14,8	273	55	20,1	321	102	31,8	**,000**
	Ofloxacina	47	6	12,8	16	4	25,0	208	31	14,9	270	55	20,4	319	101	31,7	**,000**
Sulfonamidas	SxT	45	15	33,3	15	4	26,7	204	60	29,4	257	114	44,4	310	152	49,0	**,000**
Klebsiella spp																	
Aminoglicosídeos	Amicacina	11	0	0,0	14	0	0,0	128	1	0,8	229	6	2,6	418	14	3,3	,855
	Gentamicina	11	0	0,0	14	0	0,0	128	4	3,1	229	12	5,2	416	42	10,1	,057
	Isepamicina	10	0	0,0	12	0	0,0	120	0	0,0	202	4	2,0	363	10	2,8	,919
	Netilmicina	11	0	0,0	14	0	0,0	127	0	0,0	228	5	2,2	412	15	3,6	,262
	Tobramicina	11	0	0,0	14	1	7,1	127	2	1,6	227	10	4,4	414	33	8,0	,250
Carbapenemes	Imipenem	11	0	0,0	13	0	0,0	124	1	0,8	222	1	0,5	415	1	0,2	,887
Cefalosporinas 1ªG	Cefazolina	11	5	45,5	14	6	42,9	118	28	23,7	219	49	22,4	404	141	34,9	,075
	Cefradina	11	5	45,5	14	6	42,9	126	31	24,6	224	56	25,0	413	154	37,3	,099
Cefalosporinas 2ªG	Cefoxitina	11	4	36,4	13	1	7,7	122	22	18,0	225	26	11,6	410	95	23,2	,059
	Cefuroxima	11	2	18,2	13	3	23,1	123	16	13,0	227	26	11,5	407	79	19,4	,394
Cefalosporinas 3ªG	Cefodizima	8	0	0,0	11	1	9,1	88	1	1,1	167	4	2,4	321	8	2,5	**,047**
	Ceftazidima	10	0	0,0	14	1	7,1	121	8	6,6	220	14	6,4	411	38	9,2	,747
	Ceftibuteno	11	0	0,0	14	0	0,0	126	2	1,6	227	5	2,2	413	12	2,9	,360
Cefalosporinas 4ªG	Cefepima	11	0	0,0	13	1	7,7	115	2	1,7	219	3	1,4	405	6	1,5	**,009**
Monobactâmicos	Aztreonam	11	0	0,0	14	0	0,0	122	11	9,0	221	6	2,7	407	31	7,6	**,044**
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	11	4	36,4	14	3	21,4	124	40	32,3	224	63	28,1	395	142	35,9	,747
Penicilinas	Amoxicilina	6	6	100,0	4	4	100,0	59	54	91,5	94	91	96,8	209	205	98,1	,501
	AMX-CLA	3	2	66,7	4	3	75,0	36	23	63,9	87	72	82,8	186	158	84,9	,087
	Pivmecilinam	10	2	20,0	10	3	30,0	106	22	20,8	205	46	22,4	376	102	27,1	,984
Quinolonas	Ciprofloxacina	11	2	18,2	14	0	0,0	123	13	10,6	226	37	16,4	410	123	30,0	**,000**
	Lomefloxacina	8	2	25,0	9	0	0,0	88	6	6,8	186	31	16,7	350	108	30,9	**,000**
	Norfloxacina	11	2	18,2	14	0	0,0	125	12	9,6	223	35	15,7	406	120	29,6	**,000**
	Ofloxacina	11	2	18,2	14	0	0,0	124	12	9,7	224	36	16,1	410	124	30,2	**,000**
Sulfonamidas	SxT	11	4	36,4	14	2	14,3	122	24	19,7	226	62	27,4	403	187	46,4	**,000**

AMX - CLA: Amoxicilina-ácido Clavulânico; SxT: Sulfametoxazol + Trimetoprim; n: número total de bactérias resistentes a cada antibiótico; N: número total de bactérias testadas para cada antibiótico

Tabela 22 - Padrão de resistência aos antimicrobianos de *Enterococcus faecalis* e de *Proteus vulgaris*, por grupo etário.

Grupo de antibiótico	Antibióticos	Crianças (0-12 anos)			Adolescentes (13-18 anos)			Jovens adultos (19-34 anos)			Adultos (35-64 anos)			Idosos (> 65 anos)			p
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
Enterococcus faecalis																	
Aminoglicosídeos	Gentamicina	18	8	44,4	10	4	40,0	152	44	28,9	193	66	34,2	279	85	30,5	,691
	Isepamicina	10	7	70,0	8	6	75,0	120	77	64,2	130	81	62,3	179	110	61,5	,466
Carbapenemes	Imipenem	18	2	11,1	10	1	10,0	156	10	6,4	203	16	7,9	285	13	4,6	,410
Glicopeptídeos	Teicoplanina	18	1	5,6	10	1	10,0	141	6	4,3	184	9	4,9	268	8	3,0	,916
	Vancomicina	14	0	0,0	6	0	0,0	103	2	1,9	136	1	0,7	213	2	0,9	,898
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	19	0	0,0	11	1	9,1	151	15	9,9	200	14	7,0	270	22	8,1	,879
Penicilinas	AMX-CLA	19	3	15,8	11	0	0,0	153	15	9,8	204	20	9,8	278	25	9,0	,803
	Penicilina	18	12	66,7	11	7	63,6	148	90	60,8	194	116	59,8	275	161	58,5	,772
Quinolonas	Ciprofloxacina	10	6	60,0	4	1	25,0	72	19	26,4	70	22	31,4	104	51	49,0	**,028**
	Lomefloxacina	9	5	55,6	1	0	0,0	56	20	35,7	52	23	44,2	88	45	51,1	,609
	Norfloxacina	10	6	60,0	3	0	0,0	74	23	31,1	73	28	38,4	102	50	49,0	,165
	Ofloxacina	10	6	60,0	4	0	0,0	75	23	30,7	74	28	37,8	102	50	49,0	,092
Sulfonamidas	SxT	18	8	44,4	8	3	37,5	137	47	34,3	186	58	31,2	260	100	38,5	,823
Proteus vulgaris																	
Aminoglicosídeos	Amicacina	14	3	21,4	11	2	18,2	102	7	6,9	147	13	8,8	218	11	5,0	,722
	Gentamicina	15	3	20,0	11	2	18,2	100	9	9,0	146	20	13,7	215	29	13,5	,926
	Isepamicina	14	2	14,3	10	0	0,0	95	7	7,4	132	9	6,8	193	10	5,2	,935
	Netilmicina	15	3	20,0	10	0	0,0	99	5	5,1	146	9	6,2	214	11	5,1	,407
	Tobramicina	15	3	20,0	11	1	9,1	103	12	11,7	147	22	15,0	218	24	11,0	,787
Carbapenemes	Imipenem	14	0	0,0	11	0	0,0	101	2	2,0	146	4	2,7	210	8	3,8	,869
Cefalosporinas 1ªG	Cefazolina	15	15	100,0	11	10	90,9	100	92	92,0	147	139	94,6	211	203	96,2	,452
	Cefradina	15	15	100,0	11	11	100,0	103	95	92,2	145	140	96,6	212	205	96,7	,277
Cefalosporinas 2ªG	Cefoxitina	15	5	33,3	11	2	18,2	103	26	25,2	146	45	30,8	214	53	24,8	,716
	Cefuroxima	15	3	20,0	8	2	25,0	102	22	21,6	144	41	28,5	212	54	25,5	,450
Cefalosporinas 3ªG	Cefodizima	10	0	0,0	8	1	12,5	69	2	2,9	100	6	6,0	133	4	3,0	,272
	Ceftazidima	15	3	20,0	11	0	0,0	102	11	10,8	144	16	11,1	215	20	9,3	,330
	Ceftibuteno	15	1	6,7	11	0	0,0	102	6	5,9	144	12	8,3	213	9	4,2	,580
Cefalosporinas 4ªG	Cefepima	14	1	7,1	10	0	0,0	101	4	4,0	149	10	6,7	214	5	2,3	,381
Monobactâmicos	Aztreonam	13	4	30,8	11	2	18,2	99	28	28,3	140	33	23,6	207	34	16,4	,244
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	14	14	100,0	11	10	90,9	102	98	96,1	144	141	97,9	212	206	97,2	,621
Penicilinas	Amoxicilina	14	14	100,0	11	11	100,0	102	99	97,1	145	143	98,6	215	210	97,7	,857
	AMX-CLA	13	3	23,1	11	3	27,3	101	23	22,8	146	51	34,9	215	80	37,2	,096
	Piperacilina	13	5	38,5	10	4	40,0	93	26	28,0	139	53	38,1	202	83	41,1	,313
	Pivmecilinam	14	8	57,1	10	6	60,0	94	49	52,1	137	83	60,6	195	120	61,5	,594
Quinolonas	Ciprofloxacina	13	2	15,4	11	1	9,1	100	17	17,0	145	32	22,1	215	69	32,1	**,026**
	Lomefloxacina	12	2	16,7	9	1	11,1	86	14	16,3	125	27	21,6	188	62	33,0	,053
	Norfloxacina	13	2	15,4	11	1	9,1	99	16	16,2	139	30	21,6	208	68	32,7	**,024**
	Ofloxacina	13	2	15,4	11	1	9,1	100	18	18,0	146	34	23,3	213	71	33,3	**,031**
Sulfonamidas	SxT	14	10	71,4	11	6	54,5	100	51	51,0	144	83	57,6	213	126	59,2	,576

AMX - CLA: Amoxicilina-ácido Clavulânico; SxT: Sulfametoxazol + Trimetoprim; n: número total de bactérias resistentes a cada antibiótico; N: número total de bactérias testadas para cada antibiótico

Tabela 23 - Padrão de resistência aos antimicrobianos de *Pseudomonas aeruginosa* e de *Enterobacter spp*, por grupo etário.

Grupo de antibióticos	Antibiótico	Crianças (0-12 anos)			Adolescentes (13-18 anos)			Jovens adultos (19-34 anos)			Adultos (35-64 anos)			Idosos (> 65 anos)			p
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
Pseudomonas aeruginosa																	
Aminoglicosídeos	Amicacina	9	1	11,1	5	1	20,0	52	6	11,5	102	7	6,9	275	20	7,3	,816
	Gentamicina	9	1	11,1	5	1	20,0	51	11	21,6	102	13	12,7	274	41	15,0	,768
	Isepamicina	7	1	14,3	4	1	25,0	45	6	13,3	92	7	7,6	239	17	7,1	,642
	Netilmicina	9	1	11,1	5	1	20,0	52	11	21,2	102	11	10,8	275	40	14,5	,601
	Tobramicina	9	1	11,1	5	1	20,0	52	15	28,8	102	15	14,7	275	41	14,9	,217
Carbapenemes	Imipenem	9	0	0,0	5	0	0,0	48	3	6,3	96	3	3,1	267	4	1,5	,469
Cefalosporinas 1ªG	Cefazolina	3	2	66,7	2	2	100,0	8	8	100,0	31	31	100,0	108	106	98,1	**,000**
	Cefradina	3	2	66,7	2	2	100,0	9	9	100,0	32	32	100,0	109	108	99,1	**,000**
Cefalosporinas 2ªG	Cefoxitina	3	2	66,7	2	2	100,0	12	12	100,0	37	36	97,3	116	114	98,3	**,001**
	Cefuroxima	3	2	66,7	2	2	100,0	12	12	100,0	35	35	100,0	113	112	99,1	**,000**
Cefalosporinas 3ªG	Cefodizima	8	0	0,0	4	0	0,0	36	5	13,9	65	3	4,6	198	16	8,1	,445
	Ceftazidima	9	0	0,0	5	0	0,0	51	5	9,8	100	3	3,0	271	10	3,7	,560
	Ceftibuteno	9	3	33,3	5	1	20,0	49	15	30,6	95	17	17,9	267	78	29,2	,322
Cefalosporinas 4ªG	Cefepima	9	0	0,0	5	0	0,0	48	2	4,2	93	4	4,3	265	14	5,3	,661
Monobactâmicos	Aztreonam	9	0	0,0	5	0	0,0	46	5	10,9	97	5	5,2	266	13	4,9	,574
Penicilinas	Piperacilina	8	1	12,5	5	1	20,0	48	15	31,3	96	17	17,7	261	67	25,7	,375
Quinolonas	Ciprofloxacina	9	2	22,2	5	1	20,0	52	27	51,9	101	36	35,6	273	125	45,8	,095
	Lomefloxacina	6	1	16,7	4	1	25,0	39	20	51,3	84	29	34,5	216	102	47,2	,075
	Norfloxacina	9	2	22,2	5	1	20,0	51	27	52,9	103	39	37,9	269	127	47,2	,080
	Ofloxacina	8	2	25,0	5	1	20,0	52	28	53,8	103	39	37,9	270	127	47,0	,076
Enterobacter spp																	
Aminoglicosídeos	Amicacina	8	0	0,0	7	0	0,0	81	6	7,4	101	7	6,9	163	15	9,2	,369
	Gentamicina	8	0	0,0	7	0	0,0	82	10	12,2	100	9	9,0	164	20	12,2	,511
	Isepamicina	7	0	0,0	7	0	0,0	82	2	2,4	94	2	2,1	158	7	4,4	,580
	Netilmicina	8	0	0,0	7	0	0,0	82	3	3,7	99	8	8,1	162	20	12,3	,056
	Tobramicina	8	0	0,0	7	0	0,0	81	8	9,9	99	12	12,1	163	32	19,6	**,029**
Carbapenemes	Imipenem	6	0	0,0	5	0	0,0	81	2	2,5	92	1	1,1	153	4	2,6	,917
Cefalosporinas 1ªG	Cefazolina	8	8	100,0	6	6	100,0	76	69	90,8	99	95	96,0	157	154	98,1	,112
	Cefradina	8	8	100,0	7	7	100,0	80	74	92,5	101	97	96,0	164	161	98,2	,246
Cefalosporinas 2ªG	Cefoxitina	8	5	62,5	6	5	83,3	81	44	54,3	98	52	53,1	160	120	75,0	**,002**
	Cefuroxima	8	4	50,0	6	5	83,3	81	43	53,1	99	54	54,5	162	116	71,6	**,014**
Cefalosporinas 3ªG	Cefodizima	4	0	0,0	5	1	20,0	63	4	6,3	70	3	4,3	111	14	12,6	,296
	Ceftazidima	7	0	0,0	7	2	28,6	80	8	10,0	94	7	7,4	159	31	19,5	**,018**
	Ceftibuteno	8	0	0,0	7	2	28,6	83	6	7,2	99	7	7,1	158	26	16,5	**,038**
Cefalosporinas 4ªG	Cefepima	8	0	0,0	6	0	0,0	83	3	3,6	97	3	3,1	155	14	9,0	,164
Monobactâmicos	Aztreonam	6	0	0,0	7	1	14,3	74	14	18,9	95	15	15,8	147	35	23,8	,253
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	7	1	14,3	7	2	28,6	80	31	38,8	96	24	25,0	157	79	50,3	**,000**
Penicilinas	Amoxicilina	8	8	100,0	7	7	100,0	83	82	98,8	97	96	99,0	164	161	98,2	,967
	AMX-CLA	8	8	100,0	6	5	83,3	78	63	80,8	94	78	83,0	159	133	83,6	,739
	Piperacilina	6	1	16,7	6	4	66,7	76	23	30,3	95	31	32,6	152	58	38,2	,277
	Pivmecilinam	6	2	33,3	5	3	60,0	76	33	43,4	93	34	36,6	143	79	55,2	**,046**
Quinolonas	Ciprofloxacina	8	0	0,0	7	0	0,0	80	16	20,0	99	16	16,2	163	53	32,5	**,001**
	Lomefloxacina	6	0	0,0	7	0	0,0	72	13	18,1	85	15	17,6	132	48	36,4	**,001**
	Norfloxacina	8	1	12,5	7	0	0,0	81	17	21,0	99	16	16,2	160	60	37,5	**,000**
	Ofloxacina	8	1	12,5	6	0	0,0	80	17	21,3	100	16	16,0	162	63	38,9	**,000**
Sulfonamidas	SxT	8	2	25,0	7	1	14,3	81	25	30,9	99	28	28,3	161	84	52,2	**,000**

AMX - CLA: Amoxicilina-ácido Clavulânico; SxT: Sulfametoxazol + Trimetoprim; n: número total de bactérias resistentes a cada antibiótico; N: número total de bactérias testadas para cada antibiótico

Tabela 24 - Padrão de resistência aos antimicrobianos de *Staphylococcus epidermidis* e de *Providencia spp*, por grupo etário

Grupo de antibiótico	Antibióticos	Crianças (0-12 anos)			Adolescentes (13-18 anos)			Jovens adultos (19-34 anos)			Adultos (35-64 anos)			Idosos (> 65 anos)			p
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
Staphylococcus epidermidis																	
Aminoglicosídeos	Amicacina	22	1	4,5	6	0	0,0	88	8	9,1	115	5	4,3	105	3	2,9	,507
	Gentamicina	23	1	4,3	6	0	0,0	87	7	8,0	115	4	3,5	106	7	6,6	,918
	Isepamicina	21	0	0,0	6	0	0,0	79	2	2,5	110	1	0,9	98	1	1,0	,759
	Netilmicina	23	0	0,0	6	0	0,0	87	2	2,3	114	2	1,8	106	1	0,9	,764
	Tobramicina	22	0	0,0	6	0	0,0	87	8	9,2	114	6	5,3	106	8	7,5	,891
Carbapenemes	Imipenem	22	0	0,0	6	0	0,0	88	0	0,0	116	0	0,0	104	0	0,0	,647
Cefalosporinas 1ªG	Cefazolina	23	1	4,3	6	1	16,7	84	16	19,0	109	10	9,2	102	11	10,8	,695
	Cefradina	23	2	8,7	6	1	16,7	88	15	17,0	112	11	9,8	105	12	11,4	,936
Cefalosporinas 2ªG	Cefoxitina	23	3	13,0	6	1	16,7	88	15	17,0	116	13	11,2	104	12	11,5	,841
	Cefuroxima	23	3	13,0	6	1	16,7	88	14	15,9	116	14	12,1	107	14	13,1	,908
Cefalosporinas 3ªG	Cefodizima	18	1	5,6	5	1	20,0	55	4	7,3	87	7	8,0	80	7	8,8	,525
	Ceftazidima	23	4	17,4	6	1	16,7	86	24	27,9	115	16	13,9	106	18	17,0	,263
	Ceftibuteno	23	2	8,7	6	1	16,7	88	15	17,0	116	14	12,1	106	14	13,2	,694
Cefalosporinas 4ªG	Cefepima	23	2	8,7	6	1	16,7	88	10	11,4	115	12	10,4	106	15	14,2	,556
Glicopeptídeos	Teicoplanina	14	0	0,0	4	0	0,0	58	1	1,7	84	1	1,2	73	0	0,0	,993
	Vancomicina	13	0	0,0	4	0	0,0	52	0	0,0	81	0	0,0	68	0	0,0	1,000
Penicilinas	AMX-CLA	23	1	4,3	6	0	0,0	88	4	4,5	116	2	1,7	105	3	2,9	,856
	Flucloxacilina	21	3	14,3	6	1	16,7	76	15	19,7	105	17	16,2	96	12	12,5	,767
	Penicilina	19	13	68,4	5	2	40,0	84	53	63,1	108	61	56,5	99	54	54,5	,757
Quinolonas	Ciprofloxacina	22	1	4,5	6	1	16,7	85	21	24,7	114	32	28,1	104	33	31,7	**,050**
	Lomefloxacina	19	0	0,0	5	1	20,0	58	14	24,1	90	26	28,9	82	25	30,5	,134
	Norfloxacina	22	1	4,5	6	1	16,7	81	19	23,5	115	32	27,8	102	31	30,4	**,048**
	Ofloxacina	22	1	4,5	6	1	16,7	86	20	23,3	115	32	27,8	104	31	29,8	,051
Sulfonamidas	SxT	22	6	27,3	6	0	0,0	85	20	23,5	114	28	24,6	101	31	30,7	,495
Providencia spp																	
Aminosidos	Amicacina	12	12	100,0	7	6	85,7	68	62	91,2	96	89	92,7	124	116	93,5	,793
	Gentamicina	12	12	100,0	7	6	85,7	68	63	92,6	96	90	93,8	124	117	94,4	,797
	Isepamicina	11	11	100,0	7	6	85,7	61	55	90,2	89	83	93,3	114	107	93,9	,725
	Netilmicina	12	12	100,0	7	6	85,7	68	63	92,6	95	90	94,7	125	119	95,2	,712
	Tobramicina	12	12	100,0	7	6	85,7	68	63	92,6	96	91	94,8	123	117	95,1	,718
Carbapenemes	Imipenem	12	0	0,0	7	0	0,0	69	1	1,4	97	0	0,0	123	3	2,4	,596
Cefalosporinas 1ªG	Cefazolina	12	12	100,0	7	7	100,0	71	67	94,4	97	91	93,8	124	120	96,8	,697
	Cefradina	12	12	100,0	7	7	100,0	71	68	95,8	97	92	94,8	123	121	98,4	,555
Cefalosporinas 2ªG	Cefoxitina	12	3	25,0	7	1	14,3	71	2	2,8	97	5	5,2	121	15	12,4	**,024**
	Cefuroxima	12	2	16,7	7	1	14,3	72	4	5,6	99	6	6,1	127	19	15,0	,116
Cefalosporinas 3ªG	Cefodizima	12	0	0,0	7	0	0,0	58	0	0,0	87	0	0,0	105	0	0,0	1,000
	Ceftazidima	12	0	0,0	7	0	0,0	70	1	1,4	97	0	0,0	124	2	1,6	,769
	Ceftibuteno	12	0	0,0	7	0	0,0	71	0	0,0	97	0	0,0	126	0	0,0	1,000
Cefalosporinas 4ªG	Cefepima	12	0	0,0	7	0	0,0	71	0	0,0	99	0	0,0	125	0	0,0	1,000
Monobactâmicos	Aztreonam	12	0	0,0	7	2	28,6	71	3	4,2	96	1	1,0	124	10	8,1	**,007**
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	11	11	100,0	7	5	71,4	70	55	78,6	95	84	88,4	124	113	91,1	**,043**
Penicilinas	Amoxicilina	11	11	100,0	7	7	100,0	72	71	98,6	98	97	99,0	126	125	99,2	,986
	AMX-CLA	12	3	25,0	7	1	14,3	71	7	9,9	95	15	15,8	124	31	25,0	,065
	Piperacilina	11	1	9,1	5	2	40,0	64	21	32,8	97	29	29,9	123	27	22,0	,277
	Pivmecilinam	11	2	18,2	5	1	20,0	62	15	24,2	92	20	21,7	115	31	27,0	,864
Quinolonas	Ciprofloxacina	12	3	25,0	7	0	0,0	72	6	8,3	94	14	14,9	127	34	26,8	**,002**
	Lomefloxacina	11	2	18,2	6	0	0,0	60	5	8,3	82	12	14,6	113	32	28,3	**,009**
	Norfloxacina	12	3	25,0	7	0	0,0	70	6	8,6	93	14	15,1	125	36	28,8	**,003**
	Ofloxacina	12	3	25,0	7	0	0,0	71	6	8,5	94	14	14,9	126	37	29,4	**,002**
Sulfonamidas	SxT	11	3	27,3	7	2	28,6	69	11	15,9	93	21	22,6	123	33	26,8	,528

AMX - CLA: Amoxicilina-ácido Clavulânico; SxT: Sulfametoxazol + Trimetoprim; n: número total de bactérias resistentes a cada antibiótico; N: número total de bactérias testadas para cada antibiótico

Capítulo IV

5. Discussão

Na actualidade, a elevada resistência aos antimicrobianos constitui um problema de saúde pública a nível mundial. O uso excessivo e inadequado de antimicrobianos na clínica é apresentado como a principal causa de resistência aos antimicrobianos.

A infecção do tracto urinário surge como uma das doenças infecciosas mais frequentes tanto a nível do ambulatório como a nível nosocomial. Devido à etiologia bacteriana e respectivo padrão de resistência variar ao longo dos anos, nas diferentes regiões geográficas, pretende-se com este estudo disponibilizar aos clínicos do Distrito de Aveiro informação crucial para um tratamento empírico adequado e consequente sucesso terapêutico no combate das infecções urinárias ao nível da comunidade. Para tal, foram analisados todos os exames bacteriológicos de urina que deram entrada no Laboratório de Análises Clínicas Avelab num período compreendido entre 2000 e 2009.

Através da análise dos exames bacteriológicos de urina verificou-se que (1) a infecção urinária foi mais frequente em indivíduos do sexo feminino (79%); (2) a idade média dos pacientes do sexo feminino com infecção urinária foi mais baixa (51 anos contra 61 anos no sexo masculino); (3) a frequência de infecção urinária aumentou com a idade; (4) as bactérias mais implicadas nas infecções urinárias foram *Escherichia coli* (64,5%), *Staphylococcus aureus* (6,0%), *Protreus mirabilis* (4,7%) e *Klebsiella spp* (4,3%), mas (5) foram observadas diferenças (teste Kruskal-Wallis, $\rho<0,05$) entre a etiologia bacteriana durante o período de estudo; (6) a maior parte das estirpes implicadas nas infecções urinárias apresentaram valores de resistência elevados a diversos antimicrobianos (*Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp* e *Providencia spp*); (7) verificou-se que a resistência bacteriana aumentou ao longo do período de estudo.

5.1 Caracterização dos pacientes com ITU

De um total de 155597 exames bacteriológicos à urina verificou-se que, 18797 (12,1%) foram positivos para infecção urinária, dos quais 14754 (78,5%) correspondem a indivíduos do sexo feminino e 4043 (21,5%) a indivíduos do sexo masculino. A anatomia feminina é um dos principais factores que justificam a elevada frequência de infecções urinárias nas mulheres, uma vez que o tamanho da uretra é pequeno quando comparativamente com a do homem e a proximidade entre o meato uretral e o períneo permite que uropatógenos da flora fecal acedam facilmente ao tracto urinário (HAIDER *et al.*, 2010; SHEERIN, 2011). A actividade antibacteriana das secreções prostáticas constitui um factor que diminui o risco de infecções urinárias nos homens (HAIDER *et al.*, 2010);

A idade média dos pacientes do sexo feminino com infecção urinária foi de 51 anos e dos pacientes do sexo masculino de 61 anos. A hiperplasia prostática benigna, que consiste no aumento benigno da próstata dificultando ou mesmo impedindo o fluxo de urina, começa por volta dos 40 anos de idade e sofre um aumento com o decorrer da idade, afectando 40% dos homens com 50 anos e mais de 90% dos homens com idade superior a 80 anos (MCNICHOLAS *et al.*, 2011). O que justifica a idade média dos homens com infecção urinária ser superior à das mulheres. Por outro lado, a actividade sexual bem como a menopausa constituem factores de risco na mulher que ocorrem antes dos 50 anos de idade (FRANCO, 2005);

Com excepção do grupo dos adolescentes, quer para o sexo feminino quer para o sexo masculino, a frequência de infecções urinárias aumentou à medida que a idade aumentou. Quando comparados ambos os sexos os pacientes do sexo feminino foram sempre mais afectados por este tipo de infecção. A incidência de ITU aumentou com o aumento da idade tanto em homens como em mulheres, sendo sempre mais prevalente nas mulheres, essencialmente devido à anatomia feminina o que corrobora os resultados obtidos noutros estudos (CALJOUW *et al.*, 2011).

A maior diferença observada entre indivíduos do sexo feminino ocorreu entre adolescentes e jovens adultos, onde a frequência de ITU aumenta aproximadamente 20%. Este aumento de 20% nos jovens adultos está relacionado com actividade sexual, com o uso de contraceptivos (espermicidas, diafragma e contraceptivos orais), uso de

antimicrobianos e a gravidez (FRANCO, 2005; SU, 2008). Nas mulheres adultas a elevada frequência de ITU deve-se à menopausa que origina alterações hormonais, como a diminuição de estrogénios, diminuição da produção de glicogénio e ausência de lactobacillus da flora vaginal, levando a um aumento do pH da vagina e colonização por Enterobactérias, nomeadamente *E. coli,* tornando as mulheres mais susceptíveis a ITU (SU, 2008; MADIGAN *et al.*, 2009). Nas mulheres idosas o aumento deve-se à quantidade reduzida de estrogénios, a um maior uso de antimicrobianos, intervenções cirúrgicas urogenitais, incontinência urinária e ao internamento mais frequente (FRANCO, 2005; SU, 2008).

Nos homens adultos e idosos, o aumento das infecções urinárias está relacionado principalmente com o aumento benigno da próstata, com o uso de antimicrobianos, com a necessidade de internamento mais frequente e intervenções urogenitais (MCNICHOLAS *et al.*, 2011).

Segundo a literatura (HEFFNER *et al.*, 2008) há um aumento de infecções urinárias durante a adolescência relacionado com o início da actividade sexual o que não se observou neste estudo. O número de análises à urina realizadas por adolescentes é muito inferior comparativamente às realizadas por crianças, o que poderá explicar a maior frequência de infecções urinárias neste grupo etário. O maior número de infecções nas crianças do que nos adolescentes, também pode estar relacionado com o facto das crianças do sexo feminino, apresentarem pH vaginal alcalino e ausência de glicogénio o que torna o ambiente menos hostil permitindo a colonização por agentes patogénicos (MADIGAN *et al.*, 2009). Depois da puberdade, que decorre na adolescência, existem quantidades significativas de glicogénio na vagina que é metabolizado por *Lactobacillus acidophilus* com produção de ácido láctico que mantém o pH ácido e consequentemente inibe o crescimento de patogénicos (MADIGAN *et al.*, 2009).

5.2 Bactérias mais frequentes nas ITU

As bactérias mais frequentemente implicadas nas ITU foram: *Escherichia coli* (64,5%), *Staphylococcus aureus* (6,0%), *Protreus mirabilis* (4,7%) e *Klebsiella spp* (4,3%). *Escherichia coli* foi o agente patogénico mais frequente nas infecções urinárias estando de acordo com os resultados obtidos noutros estudos realizados na comunidade (CORREIA *et al.*, 2007; MENDO *et al.*, 2008; COSTA *et al.*, 2009; MARTINS *et al.*, 2010). *Escherichia coli* faz parte da flora intestinal e, por isso, facilmente coloniza o tracto urinário. Algumas estirpes de *E. coli* isoladas de pacientes sexualmente activos coincidiram com isolados fecais dos seus parceiros, o que poderá indicar que a ITU pode ser sexualmente transmissível (WILES *et al.*, 2008). Devido a estes factores, as infecções urinárias adquiridas na comunidade são maioritariamente não complicadas, causadas pelo uropatógeno *Escherichia coli* que coloniza preferencialmente a bexiga causando cistite, podendo, no entanto, ascender através dos ureteres até aos rins e causar infecções mais graves como a pielonefrite (STAMM, 2006; WILES *et al.*, 2008).

Comparando os resultados deste estudo relativamente à bactéria mais implicada nas ITU (*Escherichia coli*) verifica-se que a incidência desta bactéria foi semelhante às obtidas noutros estudos realizados na comunidade em Portugal (Tabela 25). A nível hospitalar em Portugal e a nível comunitário internacional, o valor mínimo de incidência foi inferior ao obtido neste estudo. Por outro lado, o valor máximo de incidência a nível hospitalar em Portugal foi semelhante ao obtido neste estudo mas inferior ao obtido a nível de ambulatório internacional (Tabela 25). No entanto, a incidência foi superior à observada a nível internacional no hospital.

Para *S. aureus*, verifica-se que os resultados obtidos neste estudo são semelhantes aos obtidos noutros estudos a nível hospitalar em Portugal. No entanto, são superiores aos obtidos a nível nacional na comunidade. Por outro lado, esta espécie apresenta um valor mínimo de incidência superior ao observado a nível de ambulatório noutros países. Também a nível hospitalar internacional observou-se que a incidência de *S. aureus* foi inferior à obtida neste estudo (Tabela 25).

De acordo com a literatura *Staphylococcus saprophyticus* é o segundo uropatógeno mais frequente nas ITU não complicadas particularmente nas mulheres

jovens devido à actividade sexual, no entanto, também está associado a infecções urinárias em homens (RAZ *et al.*, 2005; THOMPSON *et al.*, 2010). O tracto gastrointestinal é o maior reservatório desta bactéria, sendo frequentemente isolada do períneo, o que facilita a colonização de *Staphylococcus saprophyticus* no tracto urinário causando infecção (RAZ *et al.*, 2005; WIDERSTROM *et al.*, 2011). Contudo, neste estudo *S. aureus* foi o segundo uropatógeno mais frequente. Ao contrário de *Staphylococcus saprophyticus, S. aureus* está associado a pacientes hospitalizados que foram sujeitos a cateterização e pode estar associado a infecções urinárias causadas por via hematogénica (HOOTON, 2000; KURODA *et al.*, 2005). No entanto, devido ao tratamento de pacientes fora do ambiente hospitalar *S. aureus* têm surgido com elevada frequência na comunidade, o que poderá explicar a elevada frequência desta bactéria em infecções urinárias a nível comunitário, tal como se observou neste estudo (LOWY, 2003).

Relativamente à bactéria *Proteus mirabilis*, verifica-se que a sua frequência, em infecções urinárias, neste estudo foi inferior à encontrada a nível nacional em regime de ambulatório e hospitalar e ainda, à encontrada a nível hospitalar noutros países. No entanto, o valor de incidência mínimo foi superior ao observado noutros estudos realizados noutros países em ambulatório (Tabela 25).

Os dados obtidos neste estudo, relativos a *Klebsiella spp*, mostram que a frequência desta bactéria em infecções urinárias foi semelhante à obtida em estudos realizados em Portugal a nível hospitalar. No entanto, comparando os valores de incidência mínima e máxima foram inferiores aos observados a nível nacional na comunidade. Os valores obtidos noutros países (a nível comunitário e hospitalar) foram superiores aos obtidos neste estudo.

Tabela 25 - Percentagem das diferentes bactérias isoladas na Avelab comparativamente à literatura.

	Avelab 2000-2009			Portugal		Outros países	
	Mínimo	Máximo	Média	Ambulatório (1) 2007-2010	Hospitalar (2) 2005 - 2010	Ambulatório (3) 2001 - 2010	Hospitalar (4) 2001 - 2009
Escherichia coli	64,1 - 72,9%		64,5%	63,6 - 74,2%	45,0 - 72,0%	31,0 - 83,7%	24,5 - 56,8%
Staphylococcus aureus	5,1 - 7,6%		6,0%	0,3%	5,6%	0,5 - 7,0%	1,1 - 5,3%
Protreus mirabilis	4,1 - 5,7%		4,7%	4,9 - 9,7%	6,3 - 15%	1,9 - 7,9%	5,7 - 14,6%
Klebsiella spp	2,6 - 7,6%		4,3%	6,0 - 8,6%	5,6%	3,3 -13,5%	10,6 - 11,3%

(1) -(CORREIA *et al.*, 2007; MENDO *et al.*, 2008; COSTA *et al.*, 2009; MARTINS *et al.*, 2010); (2) - (MARQUES *et al.*, 2005; RODRIGUES *et al.*, 2006; CORREIA *et al.*, 2007) ; (3) - (HRYNIEWICZ *et al.*, 2001; NETO *et al.*, 2003; VASQUEZ *et al.*, 2004; AKRAM *et al.*, 2007; FRANCESCO *et al.*, 2007; RAHMAN *et al.*, 2009; AL BENWAN *et al.*, 2010; ARJUNAN *et al.*, 2010; BOURS *et al.*, 2010; KOEIJERS *et al.*, 2010); (4) - (HRYNIEWICZ *et al.*, 2001; JOHANSEN *et al.*, 2006; SAVAS *et al.*, 2006; FRANCESCO *et al.*, 2007; KALANTAR *et al.*, 2008; ABUBAKAR, 2009; AL BENWAN *et al.*, 2010; GRABE *et al.*, 2011; JOHANSEN *et al.*, 2011).

Foram observadas diferenças significativas (teste Kruskal-Wallis, $\rho<0,05$) entre a etiologia bacteriana durante o período de estudo, que poderá estar relacionada com diversos factores inerentes ao hospedeiro, como a idade, diabetes, lesões na espinal medula ou até a cateterização. A localização geográfica dos pacientes, o uso prévio de antimicrobianos e o local de aquisição da infecção, ou seja, a nível comunitário ou hospitalar também condicionam a etiologia bacteriana (ALÓS, 2005). É de salientar que a frequência de *Pseudomonas aeruginosa* aumentou ao longo do período de estudo, apresentando uma frequência quatro vezes superior em 2009 (4,2%) relativamente a 2000 (1,6%). Estes resultados estão de acordo com os obtidos em estudos semelhantes, nos quais a frequência de *P. aeruginosa* foi de 4,4 (CORREIA *et al.*, 2007; SCHECHNER *et al.*, 2009). Apesar das infecções urinárias causadas por *P. aeruginosa* adquiridas na comunidade serem ainda pouco frequentes, segundo Correia *et al.*, (2007), esta frequência não deverá ser desprezada uma vez que esta bactéria ultimamente tem sido referida como uma protagonista importante de ITU comunitárias. Nestes casos tem sido associada a factores específicos do hospedeiro, como pacientes com neutropénia (baixo número de neutrófilos no sangue) ou doenças pulmonares obstrutivas (fibrose cística, bronquite crónica, bronquiectasia) (SCHECHNER *et al.*, 2009).

Em ambos os sexos verificou-se que *Escherichia coli* foi o agente patogénico mais frequente, apesar de ser mais frequente nas mulheres (71,7%) do que nos homens (58,5%), contudo, *Pseudomonas aeruginosa* foi responsável pela maior diferença entre

pacientes do sexo feminino e masculino, surgindo como nona e quarta causa de infecção, respectivamente. Um estudo realizado no Distrito do Porto revela resultados semelhantes aos obtidos neste estudo (MARTINS *et al.*, 2010). Segundo a literatura *Pseudomonas aeruginosa* é mais frequente no sexo masculino por estar fortemente associada a características particulares inerentes ao hospedeiro, incluindo o sexo masculino, uso recente de antimicrobianos, intervenções prévias no tracto urinário e ainda com pacientes com bexiga neurogénica (TABIBIAN *et al.*, 2008). Deste modo, a bactéria *P. aeruginosa* surge como um patogénico oportunista em pacientes com maior susceptibilidade de adquirirem infecções urinárias (TABIBIAN *et al.*, 2008).

Determinados factores, como a idade podem influenciar a etiologia das infecções urinária (RONALD, 2002; NIMRI, 2010), no entanto, neste estudo não foram observadas diferenças significativas (teste Kruskal-Wallis, $\rho>0,05$) entre as bactérias responsáveis pelas infecções urinárias nos diferentes grupos etários. Um estudo realizado por KOEIJERS *et al*., (2010) mostrou que existiram diferenças significativas de etiologia bacteriana segundo o grupo etário, ou seja, nos diversos grupos etários foram isolados diferentes uropatógenos predominantes, o que não se observou no presente estudo. Contudo, de um modo geral, verificou-se que com o aumento da idade, aumentou também o número de bactérias com incidência estatisticamente diferente (teste U de Mann-Whitney, $\rho<0,05$) entre pacientes do sexo masculino e feminino.

5.3 Resistência aos antimicrobianos apresentada pelos uropatógenos predominantes na ITU

Relativamente à evolução temporal da resistência dos principais uropatógenos aos antimicrobianos testados, observou-se para todas as bactérias um aumento da resistência para o grupo das quinolonas. De acordo com a literatura, devido ao aumento da resistência dos uropatógenos à sulfonamida sulfametoxazol + trimetoprim, os antimicrobianos pertencentes ao grupo das quinolonas têm sido usados de forma empírica e frequente como terapia antimicrobiana de primeira linha no combate de infecções urinárias. Este procedimento poderá explicar o aumento da resistência das

principais bactérias implicadas nas infecções urinárias, às quinolonas (HOOTON, 2003; NICOLLE *et al.*, 2006; MCISAAC *et al.*, 2008).

De um modo geral, observou-se para todos os uropatógenos em estudo uma diminuição da resistência durante o período de estudo aos aminoglicosídeos. De acordo com um estudo realizado recentemente, os aminoglicosídeos apesar da sua frequente aplicação em ambiente hospitalar continuam a ser eficazes contra a maioria dos uropatógenos (MANTADAKIS *et al.*, 2011). Por outro lado, os aminoglicosídeos apenas são prescritos a nível comunitário em casos excepcionais, devido à sua administração por via parentérica.

Avaliando a resistência média, das bactérias envolvidas na ITU, aos diversos antimicrobianos testados, é fundamental destacar, que apesar de *Escherichia coli*, corresponder à bactéria responsável por mais de metade das infecções urinárias ao nível da comunidade, apresentou de um modo geral valores de resistência aos antimicrobianos inferiores aos dos restantes uropatógenos.

Os uropatógenos menos frequentes, como *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp* e *Providencia spp*, quando comparados com *Escherichia coli* apresentaram valores de resistência muito mais elevados a diversos grupos de antimicrobianos. Torna-se relevante destacar que ao longo do período de estudo, 1,1% dos isolados de *Enterococcus faecalis,* foram resistentes à vancomicina. Os glicopeptídeos apenas devem ser usados em doentes com infecções graves com hipersensibilidade aos β-lactâmicos comprovada e ainda, em doentes com infecções causadas por *S. aureus* resistente à meticilina ou por *Enterococcus* resistente à ampicilina, uma vez que constituem umas das poucas alternativas para o tratamento de infecções causadas por estes agentes patogénicos (WAGENLEHNER *et al.*, 2011). De acordo com estudo realizado por Werner *et al*., (2008), a prevalência de *Enterococcus* resistente à vancomicina em Portugal têm vindo a diminuir, no entanto, as razões para este decréscimo ainda não foram bem esclarecidas. A diminuição da resistência de *Enterococcus* à vancomicina não deverá ser inequivocamente associada a medidas mais rigorosas definidas como padrões de uso de antimicrobianos, à aplicação de políticas alternativas de antimicrobianos, à vigilância implementada ou a um sistema

de prevenção e controlo de infecção melhorado, o qual inclui a desinfecção das mãos (WERNER *et al.*, 2008). Um estudo semelhante realizado em Itália a nível de ambulatório mostrou que 1% dos isolados de *Enterococcus faecalis* foram resistentes à vancomicina (FRANCESCO *et al.*, 2007).

Ao longo do período de estudo foram observadas diferenças significativas (teste Kruskal-Wallis, $\rho<0,05$) na resistência bacteriana. As diferenças observadas durante o período de estudo poderão estar relacionadas com a transmissão de estirpes bacterianas entre o ambiente hospitalar e a comunidade e, ainda, com diversos factores inerentes ao hospedeiro como a diabetes, cateterização ou outras patologias. A idade também é um factor importante, pois com o aumento da esperança média de vida o internamento de pessoas idosas aumentou, aumentando também a cateterização e outras intervenções que estão associadas à transmissão de agentes microbianos hospitalares resistentes aos antimicrobianos. A localização geográfica dos pacientes e o uso prévio de antimicrobianos também podem condicionar a evolução da resistência bacteriana (ALÓS, 2005).

Os principais uropatógenos implicados nas infecções urinárias foram, em média, resistentes a mais de dois antimicrobianos. Não foram encontrados estudos semelhantes na literatura o que impede a comparação destes resultados.

Os resultados deste estudo indicam que para o tratamento de infecções urinárias, independentemente da estirpe bacteriana em causa, Gram-negativo ou Gram-positivo, devem ser prescritos antimicrobianos pertencentes ao grupo dos carbapenemes, uma vez que estes, correspondem ao grupo de antimicrobianos para os quais os principais uropatógenos apresentaram resistência inferior a 6%. Os resultados são semelhantes aos obtidos noutro estudo que mostrou que a maioria dos isolados foi sensível ao imipenem (RAJESH *et al.*, 2010). Correia *et al*. (2007) também observaram que o imipenem foi o antimicrobiano mais eficaz para o tratamento de infecções por *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* e *Proteus mirabilis.* Um estudo realizado nível hospitalar na Turquia mostrou que os antimicrobianos mais eficazes na erradicação de bactérias Gram-negativo foram os carbapenemes (SAVAS *et al.*, 2006).

Para infecções urinárias provocadas por bactérias Gram-negativo devem ser usadas cefalosporinas de 4ª geração. A resistência máxima a estes antmicrobianos foi

também inferior a 6%. Num estudo realizado por Martins *et al*., (2010), com excepção de *Pseudomonas aeruginosa*, mostrou resultados semelhantes aos obtidos, para *E. coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella.* No entanto, um estudo semelhante realizado na Índia mostrou, para *E. coli* e *P. aeruginosa,* taxas de resistência elevadas (67%) às cefalosporinas de 4ª geração (AKRAM *et al.*, 2007). De acordo com Savas *et al*., (2006), a nível hospitalar, para bactérias Gram-negativo, nomeadamente *E. coli, Klebsiella spp, Pseudomonas spp* e *Enterobacter spp*, a taxa de resistência mínima à cefalosporina de 4ª geração cefepima foi de 20% e a máxima aproximadamente 30% (SAVAS *et al.*, 2006).

Para infecções urinárias provocadas por bactérias Gram-positivo devem ser prescritos glicopeptídeos. A taxa de resistência máxima a estes antimicrobianos foi inferior a 4%. De acordo com Martins *et al*., (2010) *Enterococcus faecalis* apresenta elevada sensibilidade à teicoplanina, sendo assim um antimicrobiano eficaz para esta bactéria, tal como mostrado neste estudo. Um estudo realizado em ambulatório mostrou, para *S. aureus* e *Enterococcus spp*, ausência de resistência para o glicopeptídeo vancomicina (VASQUEZ *et al.*, 2004).

Os aminoglicosídeos também podem ser prescritos no tratamento de infecções urinárias, se o uropatógeno implicado na infecção não for *Enterococcus faecalis* (valores de resistência entre 31,7% e 62,9%) ou *Providencia spp* (valores de resistência superiores a 90%). Para os restantes uropatógenos a resistência mínima aos aminoglicosídeos foi de 0,9% e a máxima de 16,5%. Num estudo realizado em ambulatório, estirpes bacterianas Gram-negativo apresentaram valores de resistência inferiores a 25% para os aminoglicosídeos gentamicina e amicacina (PIRES *et al.*, 2007). No entanto outro estudo mostrou valores de resistência para bactérias Gram-positivo e negativo, superiores a 20% indo até 73% (AKRAM *et al.*, 2007).

Por outro lado, a administração de determinados grupos de antimicrobianos devem ser evitados no tratamento de uropatógenos em casos de ITU no Concelho de Aveiro. Entre estes, as cefalosporinas de 1ªG para as quais os uropatógenos mostraram valores de resistência mínima de 10,5% e máxima de 98,7%. Para as cefalosporinas de 2ª geração, para os principais uropatógenos, com excepção de *E. coli* e *Providencia spp* (valores de resistência inferiores a 10%), também foram observados valores de resistência

mínima de 9,6% e máxima de 98,8%. Para a cefalosporina de 1ª geração cefazolina, um estudo realizado em ambulatório mostrou valores de resistência de 7,2 % e 10% paras as bactérias *E. coli* e *S. aureus*, respectivamente, os quais são semelhantes aos obtidos neste estudo (VASQUEZ *et al.*, 2004). Também Vasquez *et al*., (2004) mostrou elevada resistência para *Enterobacter spp* (66,7%) e para *P. mirabilis* (53,3%) à cefazolina. No entanto, neste estudo, a resistência a este antimicrobiano foi inferior para *P. mirabilis* (22,2%) e superior para *Enterobacter spp* (96,0%). Para as cefalosporinas de 2ª geração os autores Neto *et al*., (2003) e Vasquez *et al*., (2004), observaram para as bactérias *E. coli, Klebsiella spp, Enterobacter spp* e *P. mirabilis* valores de resistência inferiores a 20%. Contudo, AKRAM *et al.*, (2007) a nível de ambulatório e Savas *et al*., (2006) a nível hospitalar observaram valores de resistência, para *E. coli, S. aureus, Klebsiella spp, P. aeruginosa* e *Enterobacter spp*, que variaram entre 20% e 85,7%.

O antimicrobiano amoxicilina – ácido clavulânico, pertencente ao grupo das penicilinas também deve ser evitado nas bactérias Gram-negativo, com excepção de *E. coli* (7,5% de resistência), apresentaram valores de resistência mínima de 11,8% e máxima de 83,2%. Um estudo realizado em Lisboa a nível de ambulatório, mostrou valores de resistência para bactérias Gram-negativo inferiores a 17% (COSTA *et al.*, 2009). Também a nível de ambulatório foram observados valores de resistência nula para bactérias Gram-negativo, com excepção de *P. aeruginosa* (75% de resistência) (KOEIJERS *et al.*, 2010). No entanto, um estudo realizado em ambiente hospitalar na Turquia, mostrou valores de resistência mínima para bactérias Gram-negativo, de 40% e máxima de 92,9% (SAVAS *et al.*, 2006).

As quinolonas não são aconselhadas no tratamento das ITU no Concelho de Aveiro. Todos os uropatógenos apresentaram elevada resistência. O valor mínimo de resistência para este grupo de antimicrobianos foi de 13,0% e o máximo de 45,0%. Um estudo realizado com Enterobactérias mostrou que, com excepção de *Klebsiella spp* e *Proteus spp,* apresentaram elevada resistência ao grupo das quinolonas, atingindo valores superiores a 90% (FLUIT *et al.*, 2000);

A resistência às sulfonamidas também foi elevada. Foram observados valores de resistência mínima de 15,6 % e máxima de 57,3% para todas as estirpes bacterianas. Num

estudo realizado em Lisboa verificou-se que *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp* e *Enterococcus* apresentaram valores de resistência às sulfonamidas semelhantes aos obtidos neste estudo, ou seja, resistência superior a 15,0% (COSTA *et al.*, 2009). Para bactérias Gram-negativo foram observados valores de resistência mínima às sulfonamidas de 23,4% e máxima de 80,4% (PIRES *et al.*, 2007). Para *Enterococcus spp* foram observados valores de resistência de 67% acima dos valores observados neste estudo, que foram de 35,5% (NETO *et al.*, 2003).

A resistência à pivmecilinam e a piperacilina, pertencentes ao grupo das penicilinas, para bactérias Gram-negativo, foi superior a 15,8% e 19,5%, respectivamente, atingindo valores de resistência máxima de 59,1 para a pivmecilinam e de 37,4% para a piperacilina. Num estudo realizado a nível de ambulatório por AKRAM *et al*., (2007), bactérias Gram-negativo mostraram valores de resistência mínima de 67% e máxima de 84%. Segundo o autor CORREIA *et al*., (2007), para bactérias Gram-negativo a nível da comunidade a resistência à piperacilina varia entre 28,6% e 91,9%, enquanto a nível hospitalar variou entre 11,1% e 100%. Relativamente à pivmecilinam não foram encontrados estudos semelhantes.

Com excepção de *E. coli* e *E. faecalis*, os restantes agentes etiológicos apresentam uma resistência elevada aos nitrofuranos 97,1%, e uma resistência mínima de 32,8%. Um estudo de RAHMAN *et al*., (2009) mostrou que *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* e *Pseudomonas* apresentaram taxas de resistência elevadas para o grupo dos nitrofuranos, as quais variam entre 12,2% e 87,5%. CORREIA *et al*., (2007) também observou susceptibilidade elevada em isolados de *E. coli* ao grupo dos nitrofuranos tanto a nível de ambulatório como hospitalar. No entanto, mostrou valores de resistência elevados para *P. mirabilis* (100% a nível hospitalar e 66% na comunidade) e para *Klebsiella spp* (50% a nível hospitalar e 25% na comunidade).

Para a amoxicilina a resistência variou entre 40% e 99,0%, sendo a resistência mais elevada apresentada por *Providencia spp*. Segundo Martins *et al*., (2010) os isolados bacterianos de *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae* apresentaram valores de resistência elevados à amoxicilina (40% e 92,3%).

A penicilina também não deve ser administrada no combate de infecções urinárias causadas por bactérias Gram-positivo, pois a taxa de resistência a este antimicrobiano variou entre 50% e aproximadamente 60%. Martins *et al*., (2010) mostrou valores de resistência de *Enterococcus faecalis* à penicilina de 100%. Um estudo realizado a nível hospitalar mostrou valores de resistência de *S. aureus* e de bactérias Gram-negativo como *E. coli, P. aeruginosa, Enterobacter spp* e *Proteus spp* que variaram entre 70% e 91% (KALANTAR *et al.*, 2008).

A Associação Europeia de Urologia (AEU), recomenda determinados antimicrobianos para o tratamento de infecções urológicas (Tabela 5). Na presença de uma cistite aguda não complicada, não deverão ser administrados, como aconselhado pela AEU, no Distrito de Aveiro, sulfonamidas e quinolonas independentemente do uropatógeno em causa e pivmecilinam quando o agente patogénico é Gram-negativo. No tratamento de pielonefrite não complicada não devem ser prescritos antimicrobianos pertencentes ao grupo das quinolonas, pois para todos os uropatógenos foram observados valores de resistência que variaram entre 13 e 45%. No tratamento de ITU complicada, nosocomial ou de pielonefrite complicada não devem ser prescritos, como recomendado pela AEU, quinolonas independentemente da estirpe bacteriana responsável pela infecção urinária e cefalosporinas de 2ª geração, quando os uropatógenos implicados na infecção não são *E. coli* e *Providencia spp.*

5.4 Resistência dos principais uropatógenos segundo o sexo do paciente

Os uropatógenos isolados de pacientes do sexo feminino foram em média resistentes a menos de 3 antimicrobianos enquanto os isolados do sexo masculino são foram média resistentes a 4 antimicrobianos. Só para as bactérias *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosa,* é que não foram observadas diferenças significativas de resistência entre sexos (teste U de Mann-Whitney, $\rho>0,05$). Para alguns uropatógenos Gram-negativo, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis e Enterobacter spp,* foram observados para a maioria dos antimicrobianos testados, valores de resistência superiores em isolados do sexo masculino. Um estudo semelhante, avaliou a resistência

bacteriana de *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Citrobacter spp* e *Enterobacter spp* em pacientes do sexo feminino e masculino e verificaram que, de uma forma geral, as taxas de resistência para estes uropatógenos foram superiores em isolados de pacientes do sexo masculino (UZUNOVIC-KAMBEROVIC, 2006). No entanto, outro estudo semelhante afirma que os uropatógenos responsáveis por infecções urinárias adquiridas na comunidade, apresentam padrões de susceptibilidade semelhantes em pacientes do sexo feminino e masculino, o que indica que a escolha da terapia antimicrobiana empírica seja a mesma para ambos os sexos (KOEIJERS *et al.*, 2010). No caso dos pacientes do Distrito de Aveiro só é possível aplicar este procedimento quando os agentes etiológicos responsáveis pelas infecções urinárias forem *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus epidermidis*.

Com excepção de *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus epidermidis*, a maioria dos uropatógenos, apresentaram relativamente ao grupo das quinolonas diferenças significativas de resistência entre sexos, sendo os isolados do sexo masculino mais resistentes. Estes resultados poderão estar associados ao tratamento de infecções urinárias graves no sexo masculino, que requerem a administração de antimicrobianos capazes de penetrar nos tecidos prostáticos, como é o caso das quinolonas (MOURA *et al.*, 2009; SHEERIN, 2011). Apesar de estes antimicrobianos serem mais eficazes, o aumento da resistência bacteriana pode levar ao insucesso terapêutico, sendo necessário encontrar antimicrobianos adequados ao tratamento de infecções urinárias graves nos homens (LIPSKY *et al.*, 2010).

5.5 Resistência dos principais uropatógenos segundo o grupo etário

De um modo geral, observou-se aumento da resistência bacteriana com o aumento da idade do paciente. A maior fragilidade do sistema imunitário de crianças e idosos justifica a razão pela qual estes grupos etários são mais susceptíveis a infecções urinárias (DUCEL *et al.*, 2002). Os isolados de idosos foram mais resistentes comparativamente com os isolados dos restantes grupos etários, podendo ser explicado pelo aumento dos internamentos à medida que a idade aumenta. Durante os

internamentos os doentes podem ser infectados por estirpes hospitalares multirresistentes e desenvolver infecções urinárias.

As estirpes bacterianas isoladas de crianças foram tão resistentes quanto as isoladas de jovens adultos e mais resistentes do que as isoladas em adolescentes. Este padrão de resistência observado em bactérias isoladas em crianças pode estar relacionado com falhas associadas ao diagnóstico clínico. Patologias com manifestações clínicas semelhantes às observadas nas infecções urinárias levam muitas crianças nos primeiros anos de vida, aos serviços de urgência. A análise à urina nem sempre permite um diagnóstico preciso, devido à presença de microrganismos contaminantes provenientes da flora fecal. Falhas no diagnóstico conduzem à prescrição desnecessária de antimicrobianos. Este procedimento acarreta consequências prejudiciais, uma vez que, a administração de antimicrobianos de forma abusiva reprime o sistema imunitário das crianças, tornando-as mais susceptíveis. Devido ao internamento durante a terapêutica podem ser infectadas por estirpes microbianas resistentes o que pode explicar a elevada resistência bacteriana observada neste grupo etário.

Capítulo V

6. Conclusão

Os resultados obtidos neste estudo mostraram que, tal como observado noutros estudos, a infecção urinária é mais frequente nas mulheres independentemente do grupo etário em causa, e que, a incidência de infecção pode variar com a idade, sendo os idosos o grupo etário mais afectado. Apesar de *Escherichia coli* ter sido o uropatógeno mais frequente, foram observadas diferenças relativamente às bactérias implicadas nas ITU em ambulatório no Concelho de Aveiro, quando comparadas com outros estudos realizados em ambulatório noutras localidades. Esta diferença foi devida essencialmente à elevada frequência de *Staphylococcus aureus* que surge como a segunda causa deste tipo de infecção. Estes resultados sugerem que o tratamento de ITU deverá ser ajustado para a comunidade da região de Aveiro.

Constatou-se que a etiologia bacteriana das infecções urinárias pode variar ao longo dos anos, observando-se um aumento da incidência de determinados uropatógenos, como *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella spp* e *Providencia spp* ao longo do período de estudo. Por outro lado, a incidência de uropatógenos como *Enterobacter spp* e de *Proteus vulgaris* diminuiu durante o período de estudo.

As bactérias implicadas nas ITU podem variar de acordo com o sexo do paciente, indicando que *P. aeruginosa* é uma causa mais importante de infecção urinária no homem do que na mulher e que *Escherichia coli* apesar de corresponder à causa de infecção urinária mais frequente em ambos os sexos, a sua incidência foi superior em doentes do sexo feminino. A idade do paciente não influenciou a etiologia da infecção urinária, no entanto, torna-se relevante destacar que para todos os grupos etários com excepção das crianças, observou-se que a frequência de *Escherichia coli* e de *Klebsiella spp* foi estatisticamente diferente entre sexos e que, com o aumento da idade aumentou também o número de bactérias com frequência estatisticamente diferente entre pacientes do sexo masculino e feminino.

Ao longo do período de estudo de 10 anos observou-se diferenças significativas de resistência bacteriana aos antimicrobianos, observando-se, de um modo geral, para os principais uropatógenos implicados nas infecções urinárias, um aumento da resistência às quinolonas e uma diminuição da resistência aos aminoglicosídeos. Apesar de mais de

metade das infecções urinárias na comunidade da região de Aveiro serem causadas por *Escherichia coli,* observou-se para esta bactéria valores de resistência aos antimicrobianos inferiores, quando comparados com uropatógenos menos frequentes como *Proteus mirabilis, Klebsiella spp, Enterococcus faecalis, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp* e *Providencia spp* que apresentaram taxas elevadas de resistência aos antimicrobianos. Os resultados obtidos neste estudo mostram que os antimicrobianos geralmente administrados empiricamente para o tratamento de ITU podem não ser os mais indicados para o tratamento de infecções urinárias adquiridas na comunidade da região de Aveiro. Deste modo, torna-se relevante destacar, que para o tratamento de infecções urinárias adquiridas na comunidade da região de Aveiro, aconselha-se a administração de carbapenemes que surgem como uma opção eficaz, independentemente do uropatógeno responsável pela infecção. Por outro lado, antimicrobianos pertencentes ao grupo das cefalosporinas de 4ª geração mostraram-se eficazes contra infecções causadas por bactérias Gram-negativo, enquanto, para infecções urinárias causadas por bactérias Gram-positivo aconselha-se a prescrição de glicopeptídeos.

Os resultados obtidos relativamente a resistência bacteriana entre sexos, sugerem que a escolha da terapêutica antimicrobiana para o tratamento de ITU na comunidade poderá ter que diferente para indivíduos do sexo masculino e feminino, uma vez que, com excepção de *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosa*, os uropatógenos isolados de pacientes do sexo masculino foram em média resistentes a mais antimicrobianos comparativamente com os uropatógenos isolados em pacientes do sexo feminino.

Os uropatógenos isolados de idosos foram em média mais resistentes comparativamente com os uropatógenos isolados nos restantes grupos etários, tendo sido observado para a maioria dos uropatógenos (*E. coli, S. aureus, P. mirabilis, Klebsiella spp, Enterobacter spp* e *Providencia spp*) diferenças significativas de resistência bacteriana para o grupo das quinolonas. Estes dados permitem concluir que para o tratamento de infecções urinárias em idosos, devem ser evitadas quinolonas. Quando a infecção urinária é causada por *E. coli* e *Enterobacter spp* o tratamento deverá ter em

conta a idade do doente, uma vez que para estes dois agentes etiológicos foram observadas diferenças significativas de resistência bacteriana a diversos antimicrobianos, nos diferentes grupos etários, observando-se elevadas taxas de resistência quando isolados de pacientes idosos.

Com este estudo foi possível identificar as bactérias mais implicadas nas infecções urinárias, em doentes em regime de ambulatório na região de Aveiro, bem como os respectivos padrões de resistência aos antimicrobianos. Esta informação pode ser útil para o clínico aquando a escolha do antimicrobiano a prescrever aos doentes com infecção urinária em regime de ambulatório na região de Aveiro. Este estudo pode contribuir assim para diminuição da resistência antimicrobiana e da disseminação de estirpes resistentes, uma vez que, possibilita a instituição de um tratamento empírico adequado e consequente sucesso terapêutico no combate de infecções urinárias. Sendo a resistência antimicrobiana um problema de saúde pública a nível mundial estudos semelhantes deverão ser realizados noutros locais e para outras doenças para diminuir a morbilidade e a mortalidade incrementadas pelo insucesso terapêutico, essencialmente devido ao uso abusivo e indiscriminado de antimicrobianos.

Referências bibliográficas

ABUBAKAR, E. M. - Antimicrobial susceptibility pattern of pathogenic bacteria causing urinary tract infections at the Specialist Hospital, Yola, Adamawa state, Nigeria. J. Clin. Med. Res. Vol. 1 (2009), p. 1-8.

AKRAM, M.; SHAHID, M.; KHAN, A. U. - Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. Ann Clin Microbiol Antimicrob. Vol. 6 (2007), p. 4.

AL BENWAN, K.; AL SWEIH, N.; ROTIMI, V. O. - Etiology and antibiotic susceptibility patterns of community- and hospital-acquired urinary tract infections in a general hospital in Kuwait. Med Princ Pract. Vol. 19, n.º 6 (2010), p. 440-6.

ALEKSHUN, M. N.; LEVY, S. B. - Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. Cell. Vol. 128, n.º 6 (2007), p. 1037-50.

ALÓS, J. I. - Epidemiologia y etiologia de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. Enferm Infecc Microbiol Clin. Vol. 23 (2005), p. 3-8.

AMIRLAK, I.; AMIRLAK, B. - <Urinary Tract Infection in Different Pediatric Age Groups: An Overview of Diagnosis, Investigation, Management and Outcome>. International Pediatrics. Vol. 22 (2007).

AMMOR, M. S. [et al.] - Molecular characterization of intrinsic and acquired antibiotic resistance in lactic acid bacteria and bifidobacteria. J Mol Microbiol Biotechnol. Vol. 14, n.º 1-3 (2008), p. 6-15.

ANDERSSON, D. - The ways in which bacteria resist antibiotics. A MULTIDISCIPLINARY MEETING AT THE DAG HAMMARSKJÖLD FOUNDATION 2004.

ARJUNAN, M.; AL-SALAMAH, A. A.; AMUTHAN, M. - <Prevalence and Antibiotics Susceptibility of Uropathogens in Patients from a Rural Environment, Tamilnadu >. American Journal of Infectious Diseases. Vol. 6 (2010), p. 29-33.

BAMBEKE, F. V. [et al.] - Chapter 130 Mechanisms of Action. In: COHEN, J.; POWDERLY, W. ; OPAL, S. - Infectious diseases. 2010.

BLAIR, K. - Evidence-Based Management of Urinary Tract Infections Across the Lifespan: Current Update. The Journal for Nurse Practitioners. Vol. 3, n.º 9 (2007), p. 629-632.

BOCKSTAEL, KATRIJN; AERSCHOT, ARTHUR - Antimicrobial resistance in bacteria. Central European Journal of Medicine. Vol. 4, n.º 2 (2009), p. 141-155.

BOURS, P. H. [et al.] - Increasing resistance in community-acquired urinary tract infections in Latin America, five years after the implementation of national therapeutic guidelines. Int J Infect Dis. Vol. 14, n.º 9 (2010), p. 770-4.

BROOK, I. - <Urinary tract and genito-urinary suppurative infections due to anaerobic bacteria>. International Journal of Urulogy. Vol. 11 (2004), p. 133-141.

BURD, E. M.; KEHL, K. S. - A Critical Appraisal of the Role of the Clinical Microbiology Laboratory in the Diagnosis of Urinary Tract Infections. Journal of Clinical Microbiology. Vol. 49 (2011), p. 34-S38.

CALJOUW, M. A. [et al.] - Predictive factors of urinary tract infections among the oldest old in the general population. A population-based prospective follow-up study. BMC Med. Vol. 9 (2011), p. 57.

CHEN, S. L.; JACKSON, S. L.; BOYKO, E. J. - Diabetes mellitus and urinary tract infection: epidemiology, pathogenesis and proposed studies in animal models. J Urol. Vol. 182, n.º 6 Suppl (2009), p. 51-6.

CHROMEK, M.; BRAUNER, A. - Antimicrobial mechanisms of the urinary tract. J Mol Med (Berl). Vol. 86, n.º 1 (2008), p. 37-47.

CLSI - Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI), Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Wayne, PA. (2010).

COLLIGNON, P. [et al.] - World Health Organization ranking of antimicrobials according to their importance in human medicine: A critical step for developing risk management strategies for the use of antimicrobials in food production animals. Clin Infect Dis. Vol. 49, n.º 1 (2009).

COLODNER, R. [et al.] - Risk factors for community-acquired urinary tract infection due to quinolone-resistant E. coli. Infection. Vol. 36, n.º 1 (2008), p. 41-5.

CORREIA, C. [et al.] - ETIOLOGIA DAS INFECÇÕES DO TRACTO URINÁRIO e sua Susceptibilidade aos Antimicrobianos. Acta Medica Portuguesa. Vol. 20 (2007), p. 543-549.

COSTA, M. [et al.]- Frequência e Susceptibilidade Bacteriana em Infecções Urinárias – dados de um laboratório de Lisboa. Parte II**:** Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde. 2009.

COURVALIN, P. - Vancomycin Resistance in Gram-Positive Cocci. Clinical Infectious Diseases. Vol. 42 (2006), p. 25-34.

DAVID, R. D. - <The susceptibility of urinary tract pathogens in complicated urinary tract infections.>. (2008), p. 1-5. [Consult. 20-10-2011]. Disponível na internet:<URL:http://211.133.251.16/only/artsrv2009_3.pdf>.

DEPARDIEU, F. [et al.] - Modes and modulations of antibiotic resistance gene expression. Clin Microbiol Rev. Vol. 20, n.º 1 (2007), p. 79-114.

DRAWZ, S. M.; BONOMO, R. A. - Three decades of beta-lactamase inhibitors. Clin Microbiol Rev. Vol. 23, n.º 1 (2010), p. 160-201.

DRLICA, K. [et al.] - Quinolone-mediated bacterial death. Antimicrob Agents Chemother. Vol. 52, n.º 2 (2008), p. 385-92.

DUCEL, G.; FABRY, J.; NICOLLE, L. - Prevention of hospital-acquired infections. World Health Organization, 2002.

FELD, L. G.; MATTOO, T. K. - Urinary tract infections and vesicoureteral reflux in infants and children. Pediatr Rev. Vol. 31, n.º 11 (2010), p. 451-63.

FINBERG, R. W. [et al.] - <The Importance of Bactericidal Drugs>. Clinical Infectious Diseases. Vol. 39 (2004).

FLOSS, H. G.; YU, T. - Rifamycins - Mode of Action, Resistance, and Biosynthesis. American Chemical Society. Vol. 105 (2005), p. 621−632.

FLUIT, A. C. [et al.] - <Antimicrobial resistance among urinary tract infection (UTI) isolates in Europe: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program
1997. Antoine van Leeuwenhock. Vol. 77 (2000), p. 147-152.

FRANCESCO, M. A. [et al.] - Urinary tract infections in Brescia, Italy: Etiology of uropathogens and antimicrobial resitance of common uropathogens. Med Sci Monit. Vol. 6 (2007), p. 136-144.

FRANCO, A. V. - Recurrent urinary tract infections. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. Vol. 19, n.º 6 (2005), p. 861-73.

FURUYA, E. Y.; LOWY, F. D. - Antimicrobial-resistant bacteria in the community setting. Nat Rev Microbiol. Vol. 4, n.º 1 (2006), p. 36-45.

GALES, A. C. [et al.] - <Characterization of Pseudomonas aeruginosa>. Clinical Infectious Diseases. Vol. 32 (2001), p. 146-155.

GRABE, M. [et al.] - <Guidelines on Urological Infections - 2011>. European Association of Urulogy, 2011.

HAIDER, G. [et al.] - <Risk factors of urinary tract infection in pregnancy>. J Pak Med Assoc. Vol. 60 (2010), p. 213-216.

HAWKEY, P. M. - Mechanisms of quinolone action and microbial response. J Antimicrob Chemother. Vol. 51 Suppl 1 (2003), p. 29-35.

HEFFNER, VIDAY A.; GORELICK, MARC H. - Pediatric Urinary Tract Infection. Clinical Pediatric Emergency Medicine. Vol. 9, n.º 4 (2008), p. 233-237.

HERMANN, T. - Aminoglycoside antibiotics: old drugs and new therapeutic approaches. Cell Mol Life Sci. Vol. 64, n.º 14 (2007), p. 1841-52.

HERRMANN, V. [et al.] - Urinary Tract Infections: Pathogenesis and Related Conditions. International Urogynecology Journal. Vol. 13 (2002), p. 210–213.

HKHAN, A. U.; ZAMAN, M. S. - <Multiple drug resistance pattern in Urinary Tract Infection.PDF>. Biomedical Research. Vol. 17 (2006), p. 179-181.

HOEPELMAN, A. - Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. Int J Antimicrob Agents. Vol. 22 (2003), p. 35-43.

HOOTON, T. - Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. International Journal of Antimicrobial Agents. Vol. 22 (2003), p. 65-72.

HOOTON, T. - <Pathogenesis of urinary tract infections: an update>. Journal Of Antimicrobial Chemotherapy. Vol. 46 (2000), p. 1-7.

HRYNIEWICZ, K. [et al.] - <Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from urinary tract.PDF>. Journal Of Antimicrobial Chemotherapy. Vol. 47 (2001), p. 773-780.

INFECTION, SUBCOMMITTEE ON URINARY - <AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS>. Pediatrics. Vol. 103 (1999).

IVANCIC, V. [et al.] - Rapid antimicrobial susceptibility determination of uropathogens in clinical urine specimens by use of ATP bioluminescence. J Clin Microbiol. Vol. 46, n.º 4 (2008), p. 1213-9.

JACOBSEN, S. M. [et al.] - Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. Clin Microbiol Rev. Vol. 21, n.º 1 (2008), p. 26-59.

JAYARAMAN, R. - <Antibiotic resistance an overview of mechanisms and a paradigm shift >. Current Science. Vol. 96 (2009), p. 1475-1484.

JOHANSEN, T. E. B. [et al.] - Hospital acquired urinary tract infections in urology departments: pathogens, susceptibility and use of antibiotics: Data from the PEP and PEAP-studies. (2006).

JOHANSEN, T. E. B. [et al.] - Patient assessment in urinary tract infections: symptoms, risk factors and antibiotic treatment options. Surgery (Oxford). Vol. 29, n.º 6 (2011), p. 265-271.

KALANTAR, E.; MOTLAGH, M. E. - Prevalence of urinary tract pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in children at hospitals in Iran Iranian Journal of Clinical Infectious Diseases. Vol. 3 (2008), p. 149-153.

KOEIJERS, J. J. [et al.] - Urinary tract infection in male general practice patients: uropathogens and antibiotic susceptibility. Urology. Vol. 76, n.º 2 (2010), p. 336-40.

KOHANSKI, M. A.; DWYER, D. J.; COLLINS, J. J. - How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. Nat Rev Microbiol. Vol. 8, n.º 6 (2010), p. 423-35.

KOHANSKI, M. A. [et al.] - A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics. Cell. Vol. 130, n.º 5 (2007), p. 797-810.

KOHANSKI, M. A. [et al.] - Mistranslation of membrane proteins and two-component system activation trigger antibiotic-mediated cell death. Cell. Vol. 135, n.º 4 (2008), p. 679-90.

KURODA, M. [et al.] - Whole genome sequence of Staphylococcus saprophyticus reveals the pathogenesis of uncomplicated urinary tract infection. Proc Natl Acad Sci U S A. Vol. 102, n.º 37 (2005), p. 13272-7.

LECLERCQ, R. - Epidemiological and resistance issues in multidrug-resistant staphylococci and enterococci. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Vol. 15, n.º 224-231 (2009).

LEEKHA, S.; TERRELL, C. L.; EDSON, R. S. - General principles of antimicrobial therapy. Mayo Clin Proc. Vol. 86, n.º 2 (2011), p. 156-67.

LEVINSON, W. - Medical Microbiology & Immunology. 8. 2004. [Consult. 2-11-2011]. Disponível na internet:<URL:http://books.google.pt/books?id=-XbYhWpu7SsC&printsec=frontcover&hl=pt-PT&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false>.

LEVY, S. B.; MARSHALL, B. - Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. Nat Med. Vol. 10, n.º 12 Suppl (2004), p. 122-9.

LICHTENBERGER, P.; HOOTON, T. M. - <Complicated Urinary Tract Infections.>. Current Infectious Disease Reports. Vol. 10 (2008), p. 499-504.

LIPSKY, B. A.; BYREN, I.; HOEY, C. T. - Treatment of bacterial prostatitis. Clin Infect Dis. Vol. 50, n.º 12 (2010), p. 1641-52.

LOWY, F. D. - Antimicrobial resistance: the example of Staphylococcus aureus. Journal of Clinical Investigation. Vol. 111, n.º 9 (2003), p. 1265-1273.

MADIGAN, T. M. [et al.] - Brock biology of microorganisms. 12. Pearson International edition, 2009.

MANTADAKIS, E. [et al.] - Antimicrobial susceptibility of pediatric uropathogens in Thrace, Greece. Int Urol Nephrol. Vol. 43, n.º 2 (2011), p. 549-55.

MARÍN, M.; GUDIOL, F. - <Antibióticos betalactámicos>. Enferm Infecc Microbiol Clin. Vol. 21 (2003), p. 42-55.

MARQUES, N.; ARAÚJO, F.; DUCLA-SOARES, J. L. - Infecções e Antibioterapia num serviço de medicina. Medicina Interna. Vol. 12 (2005).

MARTINS, F.; VITORINO, JOÃO; ABREU, ANA - <AVALIAÇÃO DO PERFIL DE SUSCEPTIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS DE MICROORGANISMOS ISOLADOS EM URINAS Na Região do Vale so Sousa e Tâmega. Acta Medica Portuguesa. Vol. 23 (2010), p. 641-646.

MASTERS, P. A. [et al.] - <Trimethoprim-Sulfamethoxazole Revisited>. Arch Intern Med. Vol. 163 (2003), p. 402-410.

MCISAAC, W. J.; PRAKASH, P.; ROSS, S. - The management of acute uncomplicated cystitis in adult women by family physicians in Canada. Can J Infect Dis Med Microbiol. Vol. 19 (2008), p. 287-193.

MCNICHOLAS, TOM; SWALLOW, DANIEL - Benign prostatic hyperplasia. Surgery (Oxford). Vol. 29, n.º 6 (2011), p. 282-286.

MÉNDEZ-ÁLVAREZ, S.; PÉREZ-HERNÁNDEZ, X.; CLAVERIE-MARTÍN, F. - Glycopeptide resistance in enterococci. INTERNATL MICROBIOL. Vol. 3 (2000), p. 71-80.

MENDO, A. [et al.]- Frequência de Infecções urinárias em Ambulatório - dados de um laboratório de Lisboa. Parte I**:** Revista Lusófona de Ciências e Tecnologia da Saúde. 2008.

MINARDI, D. [et al.] - Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. Int J Gen Med. Vol. 4 (2011), p. 333-43.

MORAR, M.; WRIGHT, G. D. - The genomic enzymology of antibiotic resistance. Annu Rev Genet. Vol. 44 (2010), p. 25-51.

MOURA, A. [et al.] - Antibiotherapy and pathogenesis of uncomplicated UTI: difficult relationships. J Appl Microbiol. Vol. 106, n.º 6 (2009), p. 1779-91.

MULVEY, M. R.; SIMOR, A. E. - Antimicrobial resistance in hospitals: how concerned should we be? CMAJ. Vol. 180, n.º 4 (2009), p. 408-15.

NABER, K. G.; WULLT, B.; WAGENLEHNER, F. M. - Antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infection in premenopausal women. Int J Antimicrob Agents. (2011).

NETO, J. A. D. [et al.] - <Community acquired urinary tract infection etiology and bacterial susceptibility.pdf>. Acta Cirúrgica Brasileira. Vol. 18 (2003), p. 33-36.

NICOLLE, L. [et al.] - Uncomplicated urinary tract infection in women. Canadian Family Physician • Le Médecin de famille canadien. Vol. 52 (2006), p. 612-618.

NICOLLE, L. E. - <Managing recurrent urinary tract infections in women>. Women's Health. Vol. 1 (2005), p. 39-50.

NIMRI, L. - Community-acquired Urinary Tract Infections In A Rural Area In jordan: : Predominant Uropathogens, And Their Antimicrobial Resistance. WebmedCentral MICROBIOLOGY (2010), p. 1-10.

OANCEA, S.; STOIA, M. - <Antibiotic resistance of bacterial pathogens: the magnitude of the problem>. Romain Biotechnological Letters. Vol. 15 (2010), p. 5519-5529.

PIRES, M. C. S. [et al.]- Prevalence and bacterial susceptibility of community acquired urinary tract infection in University Hospital of Brasília, 2001 to 2005**:** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2007.

RAHMAN, F. [et al.] - <Antimicrobial Resistance Pattern of Gram-negative Bacteria Causing Urinary Tract Infection..pdf>. Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 2 (2009), p. 44-55.

RAJESH, K. R.; MATHAVI, S.; PRIYADARSINI, R. - Prevalence of Antimicrobial Resistance in Uropathogens and determining Empirical Therapy for Urinary tract infections. International Journal Of Basic Medical Sciences. Vol. 1, n.º 5 (2010).

RAJU, S. B.; TIWARI, S.C. - <Urinary Tract Infection – A Suitable Approach>. Journal Indian Academy of Clinical Medicine. Vol. 2 (2001), p. 331-337.

RAMZAN, M. [et al.] - <RISK FACTORS IN URINARY TRACT INFECTION>. Goma Journal of Medical Sciences. Vol. 2 (2004), p. 50-53.

RANG, H. P. [et al.] - Farmacologia. 5. Rio de Janeiro : Elsevier, cop, 2004.

RAZ, R.; COLODNER, R.; KUNIN, C. M. - Who Are You—Staphylococcus. Vol. 40 (2005), p. 896-898.

REYNOLDS, R. [et al.] - Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001-2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. The Journal of antimicrobial chemotherapy. Vol. 53, n.º 6 (2004), p. 1018-32.

RICE, L. B. - The clinical consequences of antimicrobial resistance. Curr Opin Microbiol. Vol. 12, n.º 5 (2009), p. 476-81.

RODHE, N. [et al.] - Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly residents living in a community setting: prevalence, characteristics and associated factors. Fam Pract. Vol. 23, n.º 3 (2006), p. 303-7.

RODRIGUES, F.; ALVES, A. F.; LEMOS, L. - Infecções urinárias diagnosticadas num Serviço de Urgência: dados microbiológicos e implicações na terapêutica e profilaxia. Acta Pediátrica Portuguesa. Vol. 37 (2006), p. 5-8.

RONALD, A. - <The Etiology of Urinary Tract Infection: traditional and emerging pathogens.>. American Journal of Medicine. Vol. 113 (2002), p. 14-19.

SAADEH, S. A.; MATTOO, T. K. - Managing urinary tract infections. Pediatr Nephrol. Vol. 26, n.º 11 (2011), p. 1967-76.

SAVAS, L. [et al.] - Nosocomial Urinary Tract Infections: Micro-organisms, Antibiotic Sensitivities and Risk Factors. West Indian Med J. Vol. 55 (2006), p. 188-193.

SCHECHNER, V. [et al.] - Gram-negative bacteremia upon hospital admission: when should Pseudomonas aeruginosa be suspected? Clin Infect Dis. Vol. 48, n.º 5 (2009), p. 580-6.

SCHILLING, J.; MULVEY, M. A.; HULTGREN, S. J. - <DYNAMIC INTERACTIONS BETWEEN HOST AND PATHOGEN DURING ACUTE URINARY TRACT INFECTIONS>. Urology. Vol. 57 (2001), p. 56-61.

SCHMIEMANN, G. [et al.] - The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. Dtsch Arztebl Int. Vol. 107, n.º 21 (2010), p. 361-7.

SHEERIN, NEIL S. - Urinary tract infection. Medicine. Vol. 39, n.º 7 (2011), p. 384-389.

SHEIKH, A. F. [et al.] - <Prevalence of asymptomatic bacteriuria in elderly referred to outpatient>. Junishapur Journal of Microbiology. Vol. 4 (2011), p. 147-151.

SMITH, G. - Management of urinary tract infection. Current Paediatrics. ISSN 09575839. Vol. 14, n.º 7 (2004), p. 556-562.

STAMM, W. E. - HOST-PATHOGEN INTERACTIONS IN COMMUNITY-ACQUIRED URINARY TRACT INFECTIONS. TRANSACTIONS OF THE AMERICAN CLINICAL AND CLIMATOLOGICAL ASSOCIATION. Vol. 117 (2006).

SU, C. - Female Lower Urinary Tract Infection. Vol. 19 (2008), p. 12-20.

TABIBIAN, J. H. [et al.] - Uropathogens and host characteristics. J Clin Microbiol. Vol. 46, n.º 12 (2008), p. 3980-6.

TAMBEKAR, D. H. [et al.] - <Antibacterial susceptibility of some urinary tract pathogens to commonly used antibiotics.PDF>. African Journal of Biotechnology. Vol. 5 (2006), p. 1562-1565.

TENKE, P. - URINARY TRACT INFECTIONS. InTech, 2011. [Consult. 12-10-2011]. Disponível na internet:<URL:www.intechopen.com >.

TENKE, P. [et al.] - The role of biofilm infection in urology. World J Urol. Vol. 24, n.º 1 (2006), p. 13-20.

TENOVER, F. - Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. The American Journal of Medicine. Vol. 119, n.º 6 (2006), p. S3-S10.

THOMPSON, S.; YACOMENI, S.; TOWNSEND, R. - Antibiotics for uncomplicated urinary tract infection in women. (2010), p. 15-28.

UZUNOVIC-KAMBEROVIC, S. - Antibiotic resistance of coliform organisms from community-acquired urinary tract infections in Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina. J Antimicrob Chemother. Vol. 58, n.º 2 (2006), p. 344-8.

VASQUEZ, Y.; HAND, W. L. - Antibiotic Susceptibility Patterns of Community-Acquired Urinary Tract Infection Isolates from Female Patients on the US (Texas)-Mexico Border. The Journal of Applied Research. Vol. 4 (2004), p. 321-326.

WAGENLEHNER, F. - Antibiotics and Resistance of Uropathogens. EAU Update Series. Vol. 2, n.º 3 (2004), p. 125-135.

WAGENLEHNER, F. M.; NABER, K. G. - Treatment of bacterial urinary tract infections: presence and future. Eur Urol. Vol. 49, n.º 2 (2006), p. 235-44.

WAGENLEHNER, F. M.; WULLT, B.; PERLETTI, G. - Antimicrobials in urogenital infections. Int J Antimicrob Agents. Vol. 38 Suppl (2011), p. 3-10.

WAGENLEHNER, F.; WEIDNER, W.; NABER, K. G. - <New Potent, Broad-spectrum Treatments for Serious Urinary Tract Infections>. 2008.

WALKER, R.; WHITTLESEA, C. - Clinical Pharmacy and Terapeutics. Edinburgh : Churchill Livingstone, 2008.

WALSH, C. - <Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance>. Macmillan Magazines Ltd. Vol. 406 (2000), p. 775-781.

WARREN, J. W. - <Catheter-associated urinary tract infections>. International Journal of Antimicrobial Agents. Vol. 17 (2001), p. 299-303.

WERNER, G [et al.] - EMERGENCE AND SPREAD OF VANCOMYCIN RESISTANCE AMONG ENTEROCOCCI IN EUROPE. EUROSURVEILLANCE. Vol. 13, n.º 47 (2008).

WIDERSTROM, M. [et al.] - Coagulase-negative staphylococci: update on the molecular epidemiology and clinical presentation, with a focus on Staphylococcus epidermidis and Staphylococcus saprophyticus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. (2011).

WILES, T. J.; KULESUS, R. R.; MULVEY, M. A. - Origins and virulence mechanisms of uropathogenic Escherichia coli. Exp Mol Pathol. Vol. 85, n.º 1 (2008), p. 11-9.

WONG, A. L. [et al.] - The Effect of Aberrant Protein Synthesis on the Production of. Journal of Experimental Microbiology and Immunology. Vol. 13 (2009), p. 41-46.

WRIGHT, G. D. - Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. Adv Drug Deliv Rev. Vol. 57, n.º 10 (2005), p. 1451-70.

WRIGHT, G. D. - Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Chem Commun (Camb). Vol. 47, n.º 14 (2011), p. 4055-61.

YAMAMOTO, S. - Molecular epidemiology of uropathogenic Escherichia coli. J Infect Chemother. Vol. 13, n.º 2 (2007), p. 68-73.

ZASLOFF, M. - Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. J Am Soc Nephrol. Vol. 18, n.º 11 (2007), p. 2810-6.

ZIEBUHR, W. [et al.] - Nosocomial infections by Staphylococcus epidermidis: how a commensal bacterium turns into a pathogen. Int J Antimicrob Agents. Vol. 28 Suppl 1 (2006), p. 14-20.

ZORC, J. J.; KIDDOO, D. A.; SHAW, K. N. - Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. Clin Microbiol Rev. Vol. 18, n.º 2 (2005), p. 417-22.

Anexos

Tabela A1 - Evolução temporal da resistência de *Escherichia coli* aos antimicrobianos.

Grupo de antibiótico	Antibióticos	2000			2001			2002			2003			2004			2005			2006			2007			2008			2009			ρ
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
Aminoglicosídeos	Amicacina	1057	26	2,5	1074	32	3,0	1075	26	2,4	1183	22	1,9	1306	22	1,7	1277	10	0,8	1281	8	0,6	1263	14	1,1	1299	11	0,8	1233	9	0,7	**,000**
	Gentamicina	1057	44	4,2	1071	62	5,8	1073	55	5,1	1179	69	5,9	1303	48	3,7	1274	38	3,0	1278	31	2,4	1264	28	2,2	1300	24	1,8	1235	40	3,2	**,000**
	Isepamicina	1051	22	2,1	1069	24	2,2	1064	20	1,9	1171	21	1,8	849	13	1,5	1220	11	0,9	1213	5	0,4	1191	11	0,9	1204	12	1,0	963	9	0,9	**,000**
	Netilmicina	1049	14	1,3	1067	25	2,3	1070	15	1,4	1175	21	1,8	1301	25	1,9	1268	17	1,3	1270	6	0,5	1256	10	0,8	1292	8	0,6	1228	11	0,9	**,000**
	Tobramicina	1052	38	3,6	1075	60	5,6	1070	47	4,4	1180	53	4,5	1301	44	3,4	1267	35	2,8	1274	18	1,4	1258	22	1,7	1293	18	1,4	1229	27	2,2	**,000**
Carbapenemes	Imipenem	1032	6	0,6	1060	4	0,4	1041	1	0,1	1154	2	0,2	1272	1	0,1	1262	3	0,2	1261	1	0,1	1250	1	0,1	1282	1	0,1	1232	1	0,1	**,027**
Cefalosporinas 1ªG	Cefazolina	1038	109	10,5	1064	106	10,0	1070	113	10,6	1146	124	10,8	1282	145	11,3	1270	151	11,9	1274	123	9,7	1247	126	10,1	1290	133	10,3	1238	125	10,1	,263
	Cefradina	1050	138	13,1	1067	148	13,9	1076	174	16,2	1172	158	13,5	1295	192	14,8	1278	189	14,8	1274	162	12,7	1255	164	13,1	1293	179	13,8	1234	191	15,5	**,044**
Cefalosporinas 2ªG	Cefoxitina	1041	66	6,3	1070	64	6,0	1073	66	6,2	1165	67	5,8	1280	70	5,5	1266	74	5,8	1275	43	3,4	1260	65	5,2	1293	53	4,1	1231	45	3,7	**,000**
	Cefuroxima	1050	43	4,1	1065	50	4,7	1069	55	5,1	1156	45	3,9	1280	63	4,9	1264	50	4,0	1278	42	3,3	1250	58	4,6	1291	46	3,6	1230	61	5,0	,223
Cefalosporinas 3ªG	Cefodizima	476	3	0,6	919	6	0,7	894	6	0,7	825	4	0,5	913	5	0,5	1040	6	0,6	977	3	0,3	1011	1	0,1	1023	1	0,1	881	2	0,2	**,009**
	Ceftazidima	1016	18	1,8	1018	14	1,4	1026	26	2,5	1152	20	1,7	1280	16	1,3	1259	11	0,9	1259	12	1,0	1240	10	0,8	1276	8	0,6	1217	2	0,2	**,000**
	Ceftibuteno	1053	4	0,4	1077	10	0,9	1076	16	1,5	1177	15	1,3	1297	22	1,7	1279	14	1,1	1271	7	0,6	1257	10	0,8	1298	6	0,5	1237	7	0,6	**,001**
Cefalosporinas 4ªG	Cefepima	1022	4	0,4	1061	1	0,1	1061	11	1,0	1166	10	0,9	1291	6	0,5	1272	3	0,2	1270	4	0,3	1254	2	0,2	1294	0	0,0	1230	0	0,0	**,000**
Monobactâmicos	Aztreonam	1042	67	6,4	1066	31	2,9	1052	51	4,8	1157	47	4,1	1288	35	2,7	1270	27	2,1	1274	28	2,2	1253	21	1,7	1284	22	1,7	1236	19	1,5	**,000**
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	1022	47	4,6	1047	64	6,1	1047	61	5,8	1137	74	6,5	1280	77	6,0	1254	103	8,2	1263	80	6,3	1233	65	5,3	1276	76	6,0	1209	58	4,8	**,000**
Penicilinas	AMX-CLA	1048	46	4,4	1066	80	7,5	1050	63	6,0	1146	119	10,4	1280	86	6,7	1267	92	7,3	1268	81	6,4	1245	95	7,6	1281	103	8,0	1228	127	10,3	**,000**
	Amoxicilina	1045	414	39,6	1063	462	43,5	1064	483	45,4	1169	499	42,7	1296	559	43,1	1267	459	36,2	1267	551	43,5	1257	578	46,0	1288	541	42,0	1227	523	42,6	**,000**
	Piperacilina	1040	152	14,6	1045	209	20,0	1044	217	20,8	1130	203	18,0	1279	243	19,0	1226	286	23,3	1255	247	19,7	1237	261	21,1	1267	249	19,7	1226	221	18,0	**,000**
	Pivmecilinam	1037	157	15,1	1040	187	18,0	1002	206	20,6	1104	175	15,9	1248	207	16,6	1220	221	18,1	1231	179	14,5	1226	153	12,5	1244	197	15,8	1194	137	11,5	**,000**
Quinolonas	Ciprofloxacina	1040	109	10,5	1065	123	11,5	1068	102	9,6	1165	140	12,0	1297	163	12,6	1272	196	15,4	1274	195	15,3	1252	214	17,1	1292	207	16,0	1227	218	17,8	**,000**
	Lomefloxacina	970	103	10,6	978	108	11,0	945	73	7,7	795	79	9,9	1047	131	12,5	1181	180	15,2	1178	181	15,4	1161	202	17,4	1193	193	16,2	1186	210	17,7	**,000**
	Norfloxacina	1044	115	11,0	1049	127	12,1	1064	109	10,2	1157	139	12,0	1288	162	12,6	1268	198	15,6	1263	197	15,6	1250	217	17,4	1290	206	16,0	1220	214	17,5	**,000**
	Ofloxacina	1043	116	11,1	1063	134	12,6	1068	112	10,5	1161	145	12,5	1300	165	12,7	1269	200	15,8	1271	201	15,8	1249	220	17,6	1290	209	16,2	1223	218	17,8	**,000**
Sulfonamidas	SxT	1037	267	25,7	1061	297	28,0	1058	274	25,9	1157	281	24,3	1289	309	24,0	1263	328	26,0	1273	320	25,1	1251	313	25,0	1290	338	26,2	1228	298	24,3	,252

AMX - CLA: Amoxicilina-ácido Clavulânico; SxT: Sulfametoxazol + Trimetoprim; n: número total de isolados de *E. coli* resistentes a cada antibiótico; N: número total de isolados de *E. coli* testados para cada antibiótico

Tabela A2 - Evolução temporal da resistência de *Staphylococcus aureus* aos antimicrobianos.

Grupo de antibiótico	Antibióticos	2000			2001			2002			2003			2004			2005			2006			2007			2008			2009			p
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
Aminoglicosídeos	Amicacina	88	13	14,8	95	13	13,7	100	9	9,0	81	5	6,2	94	5	5,3	115	4	3,5	122	3	2,5	146	2	1,4	138	4	2,9	125	3	2,4	**,000**
	Gentamicina	88	20	22,7	97	13	13,4	103	6	5,8	82	4	4,9	97	8	8,2	116	3	2,6	122	4	3,3	146	4	2,7	139	2	1,4	126	5	4,0	**,000**
	Isepamicina	81	10	12,3	94	13	13,8	100	8	8,0	79	5	6,3	64	5	7,8	107	3	2,8	116	3	2,6	143	2	1,4	136	3	2,2	103	3	2,9	**,001**
	Netilmicina	84	5	6,0	96	8	8,3	102	5	4,9	80	3	3,8	94	4	4,3	111	2	1,8	120	2	1,7	146	2	1,4	138	2	1,4	123	3	2,4	**,008**
	Tobramicina	87	14	16,1	97	16	16,5	102	9	8,8	82	6	7,3	95	7	7,4	115	5	4,3	121	2	1,7	145	4	2,8	139	3	2,2	124	5	4,0	**,000**
Carbapenemes	Imipenem	88	2	2,3	95	2	2,1	102	2	2,0	79	3	3,8	96	4	4,2	115	1	0,9	124	2	1,6	142	1	0,7	139	2	1,4	126	4	3,2	,858
Cefalosporinas 1ªG	Cefazolina	86	23	26,7	90	13	14,4	99	20	20,2	80	14	17,5	94	21	22,3	115	23	20,0	123	17	13,8	144	12	8,3	140	11	7,9	126	17	13,5	**,000**
	Cefradina	85	29	34,1	90	14	15,6	101	19	18,8	76	13	17,1	94	22	23,4	113	23	20,4	121	17	14,0	143	13	9,1	136	11	8,1	124	18	14,5	**,000**
Cefalosporinas 2ªG	Cefoxitina	86	25	29,1	93	18	19,4	103	27	26,2	81	15	18,5	91	19	20,9	114	24	21,1	122	15	12,3	146	12	8,2	138	12	8,7	123	15	12,2	**,000**
	Cefuroxima	82	18	22,0	92	15	16,3	103	28	27,2	81	13	16,0	93	18	19,4	113	23	20,4	122	14	11,5	143	10	7,0	138	12	8,7	124	14	11,3	**,000**
Cefalosporinas 3ªG	Cefodizima	43	8	18,6	69	7	10,1	72	18	25,0	55	10	18,2	65	8	12,3	92	14	15,2	101	7	6,9	129	6	4,7	122	7	5,7	93	6	6,5	**,011**
	Ceftazidima	87	15	17,2	90	27	30,0	97	29	29,9	77	25	32,5	94	25	26,6	113	19	16,8	121	12	9,9	143	9	6,3	137	11	8,0	125	13	10,4	**,000**
	Ceftibuteno	85	11	12,9	90	5	5,6	100	24	24,0	78	10	12,8	95	16	16,8	114	20	17,5	119	9	7,6	143	6	4,2	139	9	6,5	125	11	8,8	**,000**
Cefalosporinas 4ªG	Cefepima	82	14	17,1	92	5	5,4	100	21	21,0	79	9	11,4	92	17	18,5	113	18	15,9	122	9	7,4	141	5	3,5	140	8	5,7	125	10	8,0	**,001**
Glicopeptídeos	Teicoplanina	76	11	14,5	43	2	4,7	31	5	16,1	40	1	2,5	77	1	1,3	97	1	1,0	112	2	1,8	129	2	1,6	114	0	0,0	108	1	0,9	**,000**
	Vancomicina	75	11	14,7	32	0	0,0	19	3	15,8	37	0	0,0	73	0	0,0	95	1	1,1	107	2	1,9	123	2	1,6	109	0	0,0	107	1	0,9	**,000**
Penicilinas	AMX-CLA	89	9	10,1	94	8	8,5	101	9	8,9	83	8	9,6	94	11	11,7	114	7	6,1	123	10	8,1	145	6	4,1	139	9	6,5	125	15	12,0	,241
	Flucloxacilina	68	21	30,9	89	14	15,7	89	31	34,8	72	15	20,8	79	22	27,8	104	21	20,2	109	12	11,0	133	10	7,5	126	9	7,1	123	12	9,8	**,000**
	Penicilina	80	54	67,5	91	55	60,4	93	54	58,1	75	41	54,7	87	47	54,0	109	65	59,6	117	61	52,1	136	71	52,2	132	69	52,3	116	54	46,6	**,002**
Quinolonas	Ciprofloxacina	87	15	17,2	91	11	12,1	103	13	12,6	81	4	4,9	96	11	11,5	116	27	23,3	123	23	18,7	144	31	21,5	139	31	22,3	123	33	26,8	**,000**
	Lomefloxacina	51	12	23,5	58	7	12,1	62	10	16,1	40	3	7,5	62	7	11,3	98	26	26,5	107	24	22,4	129	29	22,5	120	29	24,2	118	31	26,3	**,000**
	Norfloxacina	84	15	17,9	87	10	11,5	97	14	14,4	80	5	6,3	93	9	9,7	112	27	24,1	120	24	20,0	141	30	21,3	135	31	23,0	124	31	25,0	**,000**
	Ofloxacina	84	14	16,7	94	10	10,6	98	13	13,3	80	5	6,3	97	10	10,3	114	28	24,6	122	23	18,9	142	30	21,1	137	31	22,6	123	30	24,4	**,000**
Sulfonamidas	SxT	85	26	30,6	92	21	22,8	99	16	16,2	78	9	11,5	96	15	15,6	112	20	17,9	120	18	15,0	138	16	11,6	134	15	11,2	121	12	9,9	,078

AMX - CLA: Amoxicilina-ácido Clavulânico; SxT: Sulfametoxazol + Trimetoprim; n: número total de isolados de *S. aureus* resistentes a cada antibiótico; N: número total de isolados de *S. aureus* testados para cada antibiótico

Tabela A3 - Evolução temporal da resistência de *Proteus mirabilis* aos antimicrobianos.

		2000			2001			2002			2003			2004			2005			2006			2007			2008			2009			
Grupo de antibiótico	**Antibióticos**	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	**p**
Aminoglicosídeos	Amicacina	75	7	9,3	59	6	10,2	73	6	8,2	74	4	5,4	107	2	1,9	91	3	3,3	91	0	0,0	102	2	2,0	88	3	3,4	105	4	3,8	**,000**
	Gentamicina	73	3	4,1	61	5	8,2	74	7	9,5	76	9	11,8	107	3	2,8	91	6	6,6	92	4	4,3	102	2	2,0	88	5	5,7	104	3	2,9	**,001**
	Isepamicina	74	4	5,4	59	3	5,1	74	4	5,4	74	4	5,4	66	2	3,0	88	3	3,4	84	0	0,0	99	2	2,0	80	2	2,5	89	3	3,4	**,006**
	Netilmicina	74	0	0,0	57	1	1,8	73	1	1,4	75	1	1,3	104	0	0,0	90	2	2,2	92	0	0,0	99	0	0,0	87	2	2,3	103	1	1,0	,207
	Tobramicina	73	3	4,1	60	8	13,3	73	5	6,8	76	4	5,3	104	1	1,0	91	5	5,5	92	1	1,1	101	1	1,0	87	5	5,7	103	2	1,9	**,000**
Carbapenemes	Imipenem	73	1	1,4	59	1	1,7	68	4	5,9	71	0	0,0	105	1	1,0	87	2	2,3	90	0	0,0	102	0	0,0	87	1	1,1	104	1	1,0	**,011**
Cefalosporinas 1ªG	Cefazolina	74	24	32,4	58	10	17,2	74	26	35,1	73	23	31,5	104	19	18,3	91	17	18,7	92	19	20,7	103	17	16,5	88	16	18,2	105	20	19,0	**,001**
	Cefradina	74	24	32,4	59	11	18,6	72	22	30,6	74	22	29,7	106	22	20,8	91	18	19,8	92	17	18,5	102	19	18,6	87	18	20,7	105	19	18,1	**,020**
Cefalosporinas 2ªG	Cefoxitina	74	19	25,7	61	11	18,0	72	21	29,2	75	17	22,7	105	13	12,4	89	14	15,7	91	12	13,2	102	12	11,8	87	8	9,2	104	9	8,7	**,000**
	Cefuroxima	74	7	9,5	61	5	8,2	74	17	23,0	73	12	16,4	105	10	9,5	87	8	9,2	92	7	7,6	103	9	8,7	88	3	3,4	106	5	4,7	**,000**
Cefalosporinas 3ªG	Cefodizima	37	2	5,4	53	0	0,0	45	4	8,9	45	1	2,2	68	1	1,5	74	0	0,0	64	0	0,0	77	0	0,0	68	0	0,0	78	0	0,0	**,001**
	Ceftazidima	75	8	10,7	59	7	11,9	73	12	16,4	74	6	8,1	107	4	3,7	89	3	3,4	92	5	5,4	101	4	4,0	88	2	2,3	105	0	0,0	**,000**
	Ceftibuteno	75	5	6,7	61	2	3,3	74	9	12,2	75	5	6,7	107	2	1,9	88	3	3,4	90	3	3,3	103	1	1,0	86	2	2,3	105	1	1,0	**,000**
Cefalosporinas 4ªG	Cefepima	75	6	8,0	60	1	1,7	70	12	17,1	73	4	5,5	105	2	1,9	88	1	1,1	92	3	3,3	104	2	1,9	86	1	1,2	106	0	0,0	**,000**
Monobactâmicos	Aztreonam	75	27	36,0	59	17	28,8	69	23	33,3	76	14	18,4	106	10	9,4	89	13	14,6	92	10	10,9	103	8	7,8	87	5	5,7	105	6	5,7	**,000**
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	73	58	79,5	58	51	87,9	74	71	95,9	76	72	94,7	106	102	96,2	90	88	97,8	92	90	97,8	104	103	99,0	87	85	97,7	103	101	98,1	**,000**
Penicilinas	Amoxicilina	76	39	51,3	59	21	35,6	71	36	50,7	76	35	46,1	104	58	55,8	90	39	43,3	92	50	54,3	104	49	47,1	87	44	50,6	104	41	39,4	,302
	AMX-CLA	75	9	12,0	59	6	10,2	74	14	18,9	74	10	13,5	106	12	11,3	88	11	12,5	90	7	7,8	104	11	10,6	88	9	10,2	105	13	12,4	,383
	Piperacilina	73	18	24,7	54	13	24,1	71	20	28,2	70	18	25,7	99	18	18,2	84	19	22,6	91	18	19,8	102	18	17,6	84	10	11,9	104	14	13,5	**,038**
	Pivmecilinam	72	35	48,6	53	25	47,2	63	31	49,2	66	35	53,0	102	39	38,2	84	32	38,1	84	27	32,1	101	29	28,7	85	29	34,1	102	24	23,5	**,000**
Quinolonas	Ciprofloxacina	72	20	27,8	59	12	20,3	74	15	20,3	76	12	15,8	104	23	22,1	90	22	24,4	92	22	23,9	104	19	18,3	88	15	17,0	106	24	22,6	,701
	Lomefloxacina	63	17	27,0	56	13	23,2	57	12	21,1	52	10	19,2	90	19	21,1	81	19	23,5	88	22	25,0	97	18	18,6	80	15	18,8	101	22	21,8	,946
	Norfloxacina	75	24	32,0	59	16	27,1	72	15	20,8	76	16	21,1	106	23	21,7	90	22	24,4	91	22	24,2	104	20	19,2	88	15	17,0	106	25	23,6	,576
	Ofloxacina	73	24	32,9	58	15	25,9	71	15	21,1	74	16	21,6	106	23	21,7	89	22	24,7	92	22	23,9	104	20	19,2	88	15	17,0	105	25	23,8	,600
Sulfonamidas	SxT	71	33	46,5	57	19	33,3	67	29	43,3	71	30	42,3	104	43	41,3	86	35	40,7	87	38	43,7	102	42	41,2	84	36	42,9	102	40	39,2	,968

AMX - CLA: Amoxicilina-ácido Clavulânico; SxT: Sulfametoxazol + Trimetoprim; n: número total de isolados de *P. mirabilis* resistentes a cada antibiótico; N: número total de isolados de *P. mirabilis* testados para cada antibiótico

Tabela A4 - Evolução temporal da resistência de *Klebsiella spp* aos antimicrobianos.

Grupo de antibiótico	Antibióticos	2000			2001			2002			2003			2004			2005			2006			2007			2008			2009			ρ
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
Aminoglicosídeos	Amicacina	49	3	6,1	53	4	7,5	61	2	3,3	41	1	2,4	92	6	6,5	70	1	1,4	79	1	1,3	108	3	2,8	100	0	0,0	147	0	0,0	**,000**
	Gentamicina	49	2	4,1	53	6	11,3	61	9	14,8	42	6	14,3	92	9	9,8	71	6	8,5	79	3	3,8	108	5	4,6	99	2	2,0	144	10	6,9	**,001**
	Isepamicina	49	2	4,1	53	3	5,7	59	2	3,4	42	0	0,0	61	3	4,9	67	1	1,5	75	1	1,3	101	1	1,0	94	0	0,0	106	1	0,9	**,015**
	Netilmicina	49	2	4,1	52	5	9,6	59	3	5,1	41	0	0,0	91	5	5,5	71	1	1,4	79	1	1,3	107	2	1,9	100	0	0,0	143	1	0,7	**,001**
	Tobramicina	49	3	6,1	52	8	15,4	59	6	10,2	40	3	7,5	91	9	9,9	71	2	2,8	79	1	1,3	107	4	3,7	100	1	1,0	145	9	6,2	**,000**
Carbapenemes	Imipenem	48	0	0,0	48	0	0,0	58	0	0,0	42	2	4,8	90	0	0,0	70	0	0,0	77	0	0,0	108	1	0,9	99	0	0,0	145	0	0,0	**,004**
Cefalosporinas 1ªG	Cefazolina	42	22	52,4	48	12	25,0	57	18	31,6	34	16	47,1	91	32	35,2	66	19	28,8	79	14	17,7	105	29	27,6	100	28	28,0	144	39	27,1	**,000**
	Cefradina	44	22	50,0	53	17	32,1	60	20	33,3	42	20	47,6	90	32	35,6	69	21	30,4	78	16	20,5	105	30	28,6	100	31	31,0	147	43	29,3	**,001**
Cefalosporinas 2ªG	Cefoxitina	44	15	34,1	51	9	17,6	59	10	16,9	40	14	35,0	89	19	21,3	70	13	18,6	77	9	11,7	107	15	14,0	98	16	16,3	146	28	19,2	**,006**
	Cefuroxima	47	13	27,7	51	9	17,6	60	12	20,0	37	14	37,8	92	17	18,5	66	10	15,2	79	8	10,1	105	10	9,5	98	12	12,2	146	21	14,4	**,000**
Cefalosporinas 3ªG	Cefodizima	15	2	13,3	42	2	4,8	41	1	2,4	25	6	24,0	63	0	0,0	63	1	1,6	70	0	0,0	95	2	2,1	80	0	0,0	101	0	0,0	**,000**
	Ceftazidima	44	9	20,5	50	11	22,0	56	10	17,9	40	9	22,5	90	9	10,0	69	2	2,9	76	4	5,3	107	3	2,8	99	2	2,0	145	2	1,4	**,000**
	Ceftibuteno	48	1	2,1	53	3	5,7	60	2	3,3	40	4	10,0	90	5	5,6	71	1	1,4	78	0	0,0	106	2	1,9	98	0	0,0	147	1	0,7	**,000**
Cefalosporinas 4ªG	Cefepima	38	1	2,6	50	3	6,0	55	1	1,8	36	4	11,1	89	1	1,1	68	0	0,0	77	0	0,0	104	1	1,0	100	1	1,0	146	0	0,0	**,001**
Monobactâmicos	Aztreonam	48	10	20,8	46	6	13,0	56	7	12,5	40	3	7,5	89	7	7,9	68	4	5,9	77	4	5,2	107	3	2,8	98	2	2,0	146	2	1,4	**,000**
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	45	10	22,2	51	14	27,5	59	23	39,0	39	18	46,2	90	34	37,8	68	30	44,1	77	26	33,8	100	33	33,0	99	30	30,3	140	34	24,3	**,000**
Penicilinas	Amoxicilina	23	21	91,3	16	15	93,8	20	19	95,0	17	15	88,2	24	20	83,3	10	9	90,0	5	5	100,0	57	57	100,0	70	70	100,0	130	129	99,2	**,005**
	AMX-CLA	11	4	36,4	16	11	68,8	17	10	58,8	10	6	60,0	9	4	44,4	9	3	33,3	6	3	50,0	46	42	91,3	66	60	90,9	126	115	91,3	**,000**
	Pivmecilinam	40	18	45,0	40	14	35,0	43	22	51,2	34	17	50,0	84	30	35,7	60	19	31,7	74	12	16,2	101	13	12,9	93	17	18,3	138	13	9,4	**,000**
Quinolonas	Ciprofloxacina	47	9	19,1	51	7	13,7	59	15	25,4	40	6	15,0	91	16	17,6	70	17	24,3	75	11	14,7	107	24	22,4	99	20	20,2	145	50	34,5	,356
	Lomefloxacina	31	7	22,6	34	5	14,7	33	8	24,2	19	4	21,1	71	10	14,1	60	15	25,0	67	10	14,9	97	21	21,6	89	19	21,3	140	48	34,3	,620
	Norfloxacina	48	8	16,7	52	6	11,5	55	13	23,6	40	5	12,5	89	16	18,0	69	16	23,2	76	11	14,5	107	24	22,4	98	20	20,4	145	50	34,5	,273
	Ofloxacina	47	8	17,0	52	7	13,5	56	14	25,0	40	6	15,0	91	16	17,6	71	18	25,4	76	11	14,5	107	24	22,4	99	20	20,2	144	50	34,7	,354
Sulfonamidas	SxT	47	14	29,8	51	21	41,2	57	27	47,4	40	15	37,5	90	30	33,3	70	26	37,1	76	24	31,6	105	35	33,3	99	32	32,3	141	55	39,0	,380

AMX - CLA: Amoxicilina-ácido Clavulânico; SxT: Sulfametoxazol + Trimetoprim; n: número total de isolados de *Klebsiella spp* resistentes a cada antibiótico; N: número total de isolados de *Klebsiella spp* testados para cada antibiótico

Tabela A5 - Evolução temporal da resistência de *Enterococcus faecalis* aos antimicrobianos.

Grupo de antibiótico	Antibióticos	2000			2001			2002			2003			2004			2005			2006			2007			2008			2009			ρ
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
Aminoglicosídeos	Gentamicina	79	23	29,1	51	20	39,2	54	27	50,0	63	29	46,0	44	19	43,2	51	12	23,5	38	13	34,2	88	14	15,9	100	29	29,0	84	21	25,0	**,000**
	Isepamicina	64	37	57,8	46	28	60,9	49	28	57,1	53	31	58,5	22	13	59,1	47	28	59,6	31	17	54,8	72	56	77,8	43	27	62,8	20	16	80,0	,319
Carbapenemes	Imipenem	81	7	8,6	55	5	9,1	56	8	14,3	64	4	6,3	46	3	6,5	54	3	5,6	38	2	5,3	93	3	3,2	99	4	4,0	86	3	3,5	,172
Glicopeptídeos	Teicoplanina	70	8	11,4	46	4	8,7	49	4	8,2	60	3	5,0	44	1	2,3	53	2	3,8	31	0	0,0	91	1	1,1	94	0	0,0	83	2	2,4	**,003**
	Vancomicina	39	2	5,1	27	0	0,0	18	0	0,0	39	1	2,6	31	0	0,0	46	1	2,2	26	0	0,0	85	1	1,2	83	0	0,0	78	0	0,0	**,003**
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	77	11	14,3	53	4	7,5	56	5	8,9	60	6	10,0	44	2	4,5	53	6	11,3	32	1	3,1	90	8	8,9	102	7	6,9	84	2	2,4	,310
Penicilinas	AMX-CLA	82	9	11,0	53	11	20,8	56	7	12,5	61	10	16,4	44	5	11,4	53	3	5,7	38	5	13,2	90	4	4,4	102	7	6,9	86	2	2,3	**,045**
	Penicilina	81	52	64,2	49	26	53,1	54	41	75,9	59	46	78,0	44	31	70,5	51	33	64,7	34	22	64,7	92	52	56,5	96	46	47,9	86	37	43,0	**,003**
Quinolonas	Ciprofloxacina	79	30	38,0	45	21	46,7	12	5	41,7	17	6	35,3	10	2	20,0	13	5	38,5	15	4	26,7	12	3	25,0	21	8	38,1	36	15	41,7	,780
	Lomefloxacina	61	27	44,3	34	19	55,9	11	5	45,5	15	6	40,0	5	2	40,0	8	4	50,0	14	5	35,7	9	3	33,3	16	9	56,3	33	13	39,4	,837
	Norfloxacina	79	31	39,2	45	21	46,7	14	4	28,6	18	7	38,9	10	3	30,0	13	6	46,2	16	5	31,3	13	6	46,2	21	11	52,4	33	13	39,4	,987
	Ofloxacina	80	31	38,8	46	21	45,7	14	4	28,6	18	7	38,9	10	3	30,0	14	6	42,9	16	5	31,3	13	6	46,2	21	11	52,4	33	13	39,4	,991
Sulfonamidas	SxT	79	37	46,8	41	19	46,3	51	25	49,0	52	22	42,3	36	14	38,9	50	16	32,0	34	13	38,2	89	21	23,6	93	26	28,0	84	23	27,4	**,004**

AMX - CLA: Amoxicilina-ácido Clavulânico; SxT: Sulfametoxazol + Trimetoprim; n: número total de isolados de *E. faecalis* resistentes a cada antibiótico; N: número total deisolados de *E. faecalis* testados para cada antibiótico

Tabela A6 - Evolução temporal da resistência de *Proteus vulgaris* aos antimicrobianos.

Grupo de antibiótico	Antibióticos	2000			2001			2002			2003			2004			2005			2006			2007			2008			2009			p
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
Aminoglicosídeos	Amicacina	69	10	14,5	44	4	9,1	48	7	14,6	40	3	7,5	53	3	5,7	66	1	1,5	49	4	8,2	48	3	6,3	37	0	0,0	38	1	2,6	**,003**
	Gentamicina	67	12	17,9	45	9	20,0	48	8	16,7	40	5	12,5	51	5	9,8	66	7	10,6	48	6	12,5	48	5	10,4	37	3	8,1	37	3	8,1	,278
	Isepamicina	68	9	13,2	45	3	6,7	47	6	12,8	39	1	2,6	32	4	12,5	60	0	0,0	44	1	2,3	46	2	4,3	32	1	3,1	31	1	3,2	**,010**
	Netilmicina	68	8	11,8	44	4	9,1	45	4	8,9	37	1	2,7	53	2	3,8	67	3	4,5	47	1	2,1	48	2	4,2	37	1	2,7	38	2	5,3	**,043**
	Tobramicina	69	14	20,3	45	8	17,8	48	10	20,8	40	5	12,5	53	8	15,1	67	4	6,0	49	4	8,2	48	4	8,3	37	3	8,1	38	2	5,3	**,007**
Carbapenemes	Imipenem	66	2	3,0	42	3	7,1	49	3	6,1	39	3	7,7	51	0	0,0	65	1	1,5	48	0	0,0	48	2	4,2	37	0	0,0	37	0	0,0	**,038**
Cefalosporinas 1ªG	Cefazolina	63	56	88,9	45	42	93,3	49	45	91,8	38	37	97,4	52	47	90,4	67	66	98,5	49	48	98,0	47	46	97,9	38	36	94,7	36	36	100,0	,129
	Cefradina	64	59	92,2	44	42	95,5	49	46	93,9	40	38	95,0	53	49	92,5	66	65	98,5	49	49	100,0	48	47	97,9	38	36	94,7	35	35	100,0	,372
Cefalosporinas 2ªG	Cefoxitina	66	18	27,3	44	12	27,3	47	19	40,4	39	16	41,0	54	14	25,9	66	17	25,8	49	15	30,6	49	9	18,4	37	8	21,6	38	3	7,9	**,019**
	Cefuroxima	66	16	24,2	43	9	20,9	43	18	41,9	38	15	39,5	53	12	22,6	66	15	22,7	48	11	22,9	49	12	24,5	37	7	18,9	38	7	18,4	,070
Cefalosporinas 3ªG	Cefodizima	30	3	10,0	37	2	5,4	34	1	2,9	20	1	5,0	29	0	0,0	45	1	2,2	35	1	2,9	37	3	8,1	29	1	3,4	24	0	0,0	,095
	Ceftazidima	66	13	19,7	45	7	15,6	49	7	14,3	39	7	17,9	54	4	7,4	65	3	4,6	48	2	4,2	47	4	8,5	36	1	2,8	38	2	5,3	**,007**
	Ceftibuteno	66	5	7,6	44	2	4,5	49	6	12,2	39	4	10,3	53	4	7,5	63	2	3,2	48	2	4,2	49	3	6,1	37	0	0,0	37	0	0,0	,128
Cefalosporinas 4ªG	Cefepima	67	4	6,0	44	2	4,5	47	2	4,3	40	4	10,0	54	2	3,7	67	1	1,5	48	2	4,2	46	3	6,5	37	0	0,0	38	0	0,0	,068
Monobactâmicos	Aztreonam	67	28	41,8	41	10	24,4	44	15	34,1	37	10	27,0	51	7	13,7	62	12	19,4	46	8	17,4	48	8	16,7	36	2	5,6	38	1	2,6	**,000**
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	64	56	87,5	45	45	100,0	47	45	95,7	40	40	100,0	53	51	96,2	67	67	100,0	47	47	100,0	47	46	97,9	37	36	97,3	36	36	100,0	**,001**
Penicilinas	Amoxicilina	66	66	100,0	45	43	95,6	47	46	97,9	40	39	97,5	53	51	96,2	66	64	97,0	49	49	100,0	47	47	100,0	38	36	94,7	36	36	100,0	,485
	AMX-CLA	67	15	22,4	44	16	36,4	48	18	37,5	38	17	44,7	53	18	34,0	65	22	33,8	50	17	34,0	48	13	27,1	38	15	39,5	35	9	25,7	,515
	Piperacilina	61	23	37,7	43	20	46,5	46	22	47,8	33	12	36,4	49	15	30,6	61	25	41,0	46	21	45,7	46	15	32,6	36	11	30,6	36	7	19,4	,211
	Pivmecilinam	61	38	62,3	42	25	59,5	42	32	76,2	36	26	72,2	46	24	52,2	60	35	58,3	45	28	62,2	45	27	60,0	37	20	54,1	36	11	30,6	**,013**
Quinolonas	Ciprofloxacina	68	13	19,1	43	10	23,3	46	10	21,7	39	9	23,1	53	12	22,6	65	20	30,8	49	17	34,7	48	10	20,8	35	11	31,4	38	9	23,7	,619
	Lomefloxacina	57	9	15,8	40	10	25,0	37	10	27,0	25	7	28,0	42	9	21,4	61	19	31,1	43	15	34,9	46	9	19,6	34	10	29,4	35	8	22,9	,532
	Norfloxacina	65	11	16,9	43	11	25,6	46	12	26,1	36	7	19,4	50	11	22,0	64	20	31,3	48	17	35,4	47	9	19,1	34	11	32,4	37	8	21,6	,542
	Ofloxacina	69	13	18,8	45	12	26,7	46	12	26,1	38	9	23,7	52	11	21,2	65	22	33,8	49	18	36,7	47	9	19,1	35	12	34,3	37	8	21,6	,446
Sulfonamidas	SxT	64	31	48,4	42	30	71,4	47	32	68,1	40	25	62,5	53	27	50,9	65	38	58,5	50	29	58,0	49	25	51,0	36	20	55,6	36	19	52,8	,318

AMX - CLA: Amoxicilina-ácido Clavulânico; SxT: Sulfametoxazol + Trimetoprim; n: número total de isolados de *P. vulgaris* resistentes a cada antibiótico; N: número total de isolados de *P. vulgaris* testados para cada antibiótico

Tabela A7 - Evolução temporal da resistência de *Pseudomonas aeruginosa* aos antimicrobianos.

Grupo de antibiótico	Antibióticos	2000			2001			2002			2003			2004			2005			2006			2007			2008			2009			p
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
Aminoglicosídeos	Amicacina	19	4	21,1	23	2	8,7	25	5	20,0	27	4	14,8	48	2	4,2	50	5	10,0	49	3	6,1	63	4	6,3	58	4	6,9	81	2	2,5	**,003**
	Gentamicina	19	10	52,6	23	5	21,7	25	6	24,0	27	9	33,3	48	6	12,5	49	7	14,3	49	6	12,2	62	6	9,7	58	6	10,3	81	6	7,4	**,000**
	Isepamicina	19	3	15,8	23	2	8,7	25	4	16,0	27	4	14,8	28	1	3,6	44	5	11,4	47	3	6,4	60	4	6,7	53	4	7,5	61	2	3,3	,081
	Netilmicina	19	9	47,4	23	5	21,7	25	5	20,0	27	8	29,6	48	6	12,5	50	7	14,0	49	5	10,2	63	6	9,5	58	6	10,3	81	7	8,6	**,000**
	Tobramicina	19	11	57,9	23	3	13,0	25	6	24,0	27	10	37,0	48	6	12,5	50	8	16,0	49	6	12,2	63	7	11,1	58	8	13,8	81	8	9,9	**,000**
Carbapenemes	Imipenem	18	0	0,0	23	1	4,3	24	0	0,0	26	0	0,0	43	3	7,0	47	3	6,4	48	1	2,1	60	0	0,0	56	0	0,0	80	2	2,5	,124
Cefalosporinas 1ªG	Cefazolina	1	1	100,0	2	2	100,0	4	4	100,0	2	2	100,0	6	5	83,3	4	4	100,0	13	12	92,3	40	39	97,5	36	36	100,0	44	44	100,0	,184
	Cefradina	2	2	100,0	3	3	100,0	5	5	100,0	3	3	100,0	5	5	100,0	4	4	100,0	13	12	92,3	40	39	97,5	36	36	100,0	44	44	100,0	,970
Cefalosporinas 2ªG	Cefoxitina	3	3	100,0	4	4	100,0	6	6	100,0	4	4	100,0	11	10	90,9	7	6	85,7	14	13	92,9	40	39	97,5	36	36	100,0	45	45	100,0	,230
	Cefuroxima	2	2	100,0	4	4	100,0	6	6	100,0	4	4	100,0	9	9	100,0	5	5	100,0	14	13	92,9	40	39	97,5	37	37	100,0	44	44	100,0	,960
Cefalosporinas 3ªG	Cefodizima	11	4	36,4	15	3	20,0	15	5	33,3	17	2	11,8	25	3	12,0	37	0	0,0	41	2	4,9	53	2	3,8	47	2	4,3	50	1	2,0	**,000**
	Ceftazidima	18	3	16,7	21	2	9,5	24	3	12,5	27	2	7,4	48	4	8,3	50	1	2,0	49	2	4,1	62	1	1,6	58	0	0,0	79	0	0,0	**,000**
	Ceftibuteno	17	7	41,2	21	5	23,8	23	6	26,1	26	8	30,8	48	23	47,9	48	14	29,2	46	6	13,0	62	15	24,2	56	9	16,1	78	21	26,9	**,000**
Cefalosporinas 4ªG	Cefepima	14	4	28,6	19	1	5,3	23	4	17,4	27	2	7,4	45	5	11,1	48	2	4,2	46	0	0,0	64	2	3,1	56	0	0,0	78	0	0,0	**,000**
Monobactâmicos	Aztreonam	19	3	15,8	21	3	14,3	24	3	12,5	26	2	7,7	42	1	2,4	48	2	4,2	47	3	6,4	61	2	3,3	56	2	3,6	79	2	2,5	,108
Penicilinas	Piperacilina	18	9	50,0	22	13	59,1	23	8	34,8	28	9	32,1	41	7	17,1	45	7	15,6	44	10	22,7	62	12	19,4	54	12	22,2	81	14	17,3	**,000**
Quinolonas	Ciprofloxacina	19	9	47,4	23	8	34,8	25	9	36,0	27	13	48,1	49	15	30,6	49	27	55,1	48	21	43,8	62	26	41,9	58	29	50,0	80	34	42,5	**,019**
	Lomefloxacina	13	6	46,2	13	5	38,5	10	4	40,0	3	2	66,7	35	12	34,3	43	23	53,5	45	20	44,4	56	22	39,3	53	27	50,9	78	32	41,0	**,022**
	Norfloxacina	19	10	52,6	20	7	35,0	22	11	50,0	28	14	50,0	49	16	32,7	51	28	54,9	49	22	44,9	63	27	42,9	58	29	50,0	78	32	41,0	**,014**
	Ofloxacina	18	10	55,6	22	8	36,4	23	12	52,2	28	14	50,0	49	16	32,7	51	28	54,9	49	22	44,9	62	26	41,9	58	29	50,0	78	32	41,0	**,010**

AMX - CLA: Amoxicilina-ácido Clavulânico; SxT: Sulfametoxazol + Trimetoprim; n: número total de isolados de *P. aeruginosa* resistentes a cada antibiótico; N: número total de isolados e *P. aeruginosa* testados para cada antibiótico

Tabela A8 - Evolução temporal da resistência de *Enterobacter spp* aos antimicrobianos.

Grupo de antibiótico	Antibióticos	2000			2001			2002			2003			2004			2005			2006			2007			2008			2009			p
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
Aminoglicosídeos	Amicacina	55	5	9,1	46	2	4,3	50	5	10,0	46	3	6,5	31	4	12,9	24	1	0,0	37	4	10,8	29	1	3,4	25	2	8,0	17	1	5,9	,735
	Gentamicina	56	6	10,7	46	4	8,7	49	6	12,2	46	9	19,6	31	2	6,5	24	2	0,1	39	5	12,8	29	2	6,9	24	2	8,3	17	1	5,9	,764
	Isepamicina	57	4	7,0	45	1	2,2	49	2	4,1	46	1	2,2	24	1	4,2	24	0	0,0	37	1	2,7	26	1	3,8	24	0	0,0	16	0	0,0	,183
	Netilmicina	56	6	10,7	46	3	6,5	47	4	8,5	45	2	4,4	31	4	12,9	24	1	0,0	39	4	10,3	29	2	6,9	24	3	12,5	17	2	11,8	,620
	Tobramicina	55	9	16,4	46	7	15,2	49	8	16,3	44	7	15,9	31	6	19,4	24	1	0,0	39	4	10,3	29	4	13,8	24	4	16,7	17	2	11,8	,617
Carbapenemes	Imipenem	50	2	4,0	40	0	0,0	47	2	4,3	42	1	2,4	32	0	0,0	24	0	0,0	36	2	5,6	26	0	0,0	24	0	0,0	16	0	0,0	,577
Cefalosporinas 1ªG	Cefazolina	55	54	98,2	44	43	97,7	49	46	93,9	41	38	92,7	30	29	96,7	23	22	1,0	35	34	97,1	27	25	92,6	25	24	96,0	17	17	100,0	,883
	Cefradina	56	55	98,2	46	45	97,8	50	47	94,0	45	43	95,6	31	30	96,8	24	23	1,0	37	35	94,6	29	28	96,6	25	24	96,0	17	17	100,0	,971
Cefalosporinas 2ªG	Cefoxitina	54	42	77,8	43	32	74,4	50	33	66,0	44	31	70,5	32	20	62,5	24	15	0,6	37	18	48,6	29	15	51,7	23	13	56,5	17	7	41,2	**,039**
	Cefuroxima	55	44	80,0	45	35	77,8	49	32	65,3	44	32	72,7	32	17	53,1	23	11	0,5	38	18	47,4	29	14	48,3	24	13	54,2	17	6	35,3	**,000**
Cefalosporinas 3ªG	Cefodizima	24	4	16,7	37	3	8,1	38	4	10,5	20	2	10,0	28	3	10,7	20	1	0,1	30	3	10,0	25	2	8,0	19	0	0,0	12	0	0,0	,683
	Ceftazidima	52	10	19,2	45	5	11,1	48	8	16,7	43	7	16,3	31	5	16,1	23	1	0,0	38	7	18,4	28	4	14,3	23	1	4,3	16	0	0,0	,437
	Ceftibuteno	54	8	14,8	45	3	6,7	48	7	14,6	45	9	20,0	32	3	9,4	24	2	0,1	38	5	13,2	28	2	7,1	24	1	4,2	17	1	5,9	,419
Cefalosporinas 4ªG	Cefepima	51	6	11,8	44	1	2,3	50	4	8,0	44	3	6,8	30	2	6,7	23	0	0,0	37	3	8,1	29	1	3,4	24	0	0,0	17	0	0,0	,123
Monobactâmicos	Aztreonam	53	14	26,4	39	7	17,9	41	10	24,4	41	5	12,2	30	4	13,3	24	3	0,1	35	12	34,3	27	3	11,1	22	6	27,3	17	1	5,9	,109
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	53	14	26,4	46	20	43,5	45	21	46,7	46	20	43,5	31	12	38,7	23	9	0,4	37	16	43,2	29	15	51,7	21	6	28,6	16	4	25,0	,344
Penicilinas	Amoxicilina	57	57	100,0	46	46	100,0	48	47	97,9	45	43	95,6	31	31	100,0	23	23	1,0	38	37	97,4	29	29	100,0	25	25	100,0	17	16	94,1	,430
	AMX-CLA	54	41	75,9	45	34	75,6	48	39	81,3	41	34	82,9	30	26	86,7	24	21	0,9	35	30	85,7	29	25	86,2	22	20	90,9	17	17	100,0	,345
	Piperacilina	51	23	45,1	41	13	31,7	45	16	35,6	42	17	40,5	31	8	25,8	23	7	0,3	35	12	34,3	27	11	40,7	23	7	30,4	17	3	17,6	,638
	Pivmecilinam	49	22	44,9	39	19	48,7	43	25	58,1	42	25	59,5	31	16	51,6	22	7	0,3	33	10	30,3	26	14	53,8	21	10	47,6	17	3	17,6	**,015**
Quinolonas	Ciprofloxacina	56	19	33,9	46	9	19,6	48	8	16,7	45	12	26,7	31	5	16,1	23	5	0,2	38	9	23,7	29	7	24,1	24	6	25,0	17	5	29,4	,604
	Lomefloxacina	54	20	37,0	39	10	25,6	37	6	16,2	34	9	26,5	25	4	16,0	21	3	0,1	32	8	25,0	24	6	25,0	20	5	25,0	16	5	31,3	,424
	Norfloxacina	56	21	37,5	45	12	26,7	47	11	23,4	45	12	26,7	31	6	19,4	23	4	0,2	38	10	26,3	29	7	24,1	24	6	25,0	17	5	29,4	,627
	Ofloxacina	55	21	38,2	46	12	26,1	49	12	24,5	44	13	29,5	31	6	19,4	24	5	0,2	38	10	26,3	28	7	25,0	24	6	25,0	17	5	29,4	,643
Sulfonamidas	SxT	56	24	42,9	45	20	44,4	47	19	40,4	46	18	39,1	30	10	33,3	24	7	0,3	39	14	35,9	29	14	48,3	23	8	34,8	17	6	35,3	,877

AMX - CLA: Amoxicilina-ácido Clavulânico; SxT: Sulfametoxazol + Trimetoprim; n: número total de isolados de *Enterobacter spp* resistentes a cada antibiótico; N: número total de isolados de *Enterobacter spp* testados para cada antibiótico

Tabela A9 - Evolução temporal da resistência de *Staphylococcus epidermidis* aos antimicrobianos.

Grupo de antibiótico	Antibióticos	2000			2001			2002			2003			2004			2005			2006			2007			2008			2009			ρ
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
Aminoglicosídeos	Amicacina	27	3	11,1	15	2	13,3	30	5	16,7	42	2	4,8	36	0	0,0	40	0	0,0	42	2	4,8	35	0	0,0	32	1	3,1	37	2	5,4	**,050**
	Gentamicina	26	5	19,2	15	2	13,3	31	2	6,5	42	3	7,1	37	0	0,0	40	0	0,0	42	0	0,0	35	1	2,9	32	1	3,1	37	5	13,5	**,023**
	Isepamicina	24	1	4,2	15	0	0,0	31	1	3,2	42	1	2,4	24	0	0,0	37	0	0,0	41	0	0,0	35	0	0,0	30	0	0,0	35	1	2,9	,435
	Netilmicina	26	2	7,7	15	0	0,0	31	0	0,0	43	2	4,7	37	0	0,0	39	0	0,0	42	0	0,0	35	0	0,0	32	0	0,0	36	1	2,8	,240
	Tobramicina	27	6	22,2	15	1	6,7	30	3	10,0	42	4	9,5	36	0	0,0	40	0	0,0	42	1	2,4	35	1	2,9	32	1	3,1	36	5	13,9	**,007**
Carbapenemes	Imipenem	27	0	0,0	14	0	0,0	31	0	0,0	41	0	0,0	36	0	0,0	41	0	0,0	42	0	0,0	35	0	0,0	32	0	0,0	37	0	0,0	,410
Cefalosporinas 1ªG	Cefazolina	25	1	4,0	15	2	13,3	31	5	16,1	36	6	16,7	35	8	22,9	40	5	12,5	39	5	12,8	34	2	5,9	32	4	12,5	37	1	2,7	,134
	Cefradina	25	1	4,0	15	3	20,0	31	5	16,1	42	7	16,7	36	7	19,4	40	5	12,5	41	6	14,6	35	2	5,7	32	4	12,5	37	1	2,7	,187
Cefalosporinas 2ªG	Cefoxitina	27	3	11,1	15	1	6,7	31	5	16,1	42	9	21,4	36	9	25,0	41	5	12,2	42	7	16,7	35	3	8,6	31	1	3,2	37	1	2,7	**,050**
	Cefuroxima	27	1	3,7	15	1	6,7	31	7	22,6	43	10	23,3	37	9	24,3	41	6	14,6	42	7	16,7	35	3	8,6	32	1	3,1	37	1	2,7	,078
Cefalosporinas 3ªG	Cefodizima	12	0	0,0	8	0	0,0	19	4	21,1	28	4	14,3	26	3	11,5	39	5	12,8	35	4	11,4	27	0	0,0	24	0	0,0	27	0	0,0	,173
	Ceftazidima	27	3	11,1	15	4	26,7	29	7	24,1	43	16	37,2	36	11	30,6	41	7	17,1	41	6	14,6	35	4	11,4	32	3	9,4	37	2	5,4	**,011**
	Ceftibuteno	27	1	3,7	15	0	0,0	31	8	25,8	43	10	23,3	37	9	24,3	41	6	14,6	41	7	17,1	35	3	8,6	32	1	3,1	37	1	2,7	**,006**
Cefalosporinas 4ªG	Cefepima	27	1	3,7	15	1	6,7	30	6	20,0	43	7	16,3	37	8	21,6	41	6	14,6	42	6	14,3	34	2	5,9	32	2	6,3	37	1	2,7	,129
Glicopeptídeos	Teicoplanina	14	0	0,0	6	0	0,0	7	1	14,3	23	1	4,3	28	0	0,0	37	0	0,0	33	0	0,0	28	0	0,0	29	0	0,0	28	0	0,0	**,000**
	Vancomicina	14	0	0,0	4	0	0,0	2	0	0,0	19	0	0,0	28	0	0,0	35	0	0,0	32	0	0,0	28	0	0,0	29	0	0,0	27	0	0,0	1,000
Penicilinas	AMX-CLA	26	0	0,0	15	1	6,7	31	0	0,0	42	4	9,5	37	2	5,4	41	0	0,0	42	1	2,4	35	2	5,7	32	0	0,0	37	0	0,0	,161
	Flucloxacilina	23	2	8,7	14	2	14,3	26	9	34,6	38	8	21,1	29	9	31,0	37	5	13,5	37	6	16,2	33	5	15,2	31	1	3,2	36	1	2,8	**,005**
	Penicilina	26	15	57,7	15	10	66,7	24	14	58,3	39	27	69,2	35	20	57,1	36	25	69,4	39	21	53,8	33	15	45,5	32	21	65,6	36	15	41,7	,173
Quinolonas	Ciprofloxacina	27	8	29,6	15	4	26,7	30	11	36,7	42	10	23,8	35	10	28,6	38	11	28,9	42	7	16,7	34	8	23,5	32	9	28,1	36	10	27,8	,818
	Lomefloxacina	23	6	26,1	14	4	28,6	16	5	31,3	18	5	27,8	23	7	30,4	35	10	28,6	33	5	15,2	30	8	26,7	28	8	28,6	34	9	26,5	,960
	Norfloxacina	27	7	25,9	15	4	26,7	29	9	31,0	40	10	25,0	34	9	26,5	39	11	28,2	42	7	16,7	33	8	24,2	32	9	28,1	35	10	28,6	,899
	Ofloxacina	27	7	25,9	15	4	26,7	31	10	32,3	42	10	23,8	36	10	27,8	39	11	28,2	42	7	16,7	34	8	23,5	31	8	25,8	36	10	27,8	,872
Sulfonamidas	SxT	24	9	37,5	15	5	33,3	31	13	41,9	40	14	35,0	35	7	20,0	40	8	20,0	40	7	17,5	35	9	25,7	32	6	18,8	36	7	19,4	,348

AMX - CLA: Amoxicilina-ácido Clavulânico; SxT: Sulfametoxazol + Trimetoprim; n: número total de isolados de *S. epidermidis* resistentes a cada antibiótico; N: número total de isolados de *S. epidermidis* testados para cada antibiótico

Tabela A10 - Evolução temporal da resistência de *Providencia spp* aos antimicrobianos.

Grupo de antibiótico	Antibióticos	2000			2001			2002			2003			2004			2005			2006			2007			2008			2009			p
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
Aminoglicosídeos	Amicacina	8	7	87,5	6	5	83,3	23	17	73,9	22	18	81,8	46	45	97,8	38	38	100,0	43	39	90,7	32	31	96,9	38	34	89,5	51	51	100,0	**,001**
	Gentamicina	8	7	87,5	6	5	83,3	23	18	78,3	22	18	81,8	46	45	97,8	38	38	100,0	42	39	92,9	32	31	96,9	38	35	92,1	52	52	100,0	**,004**
	Isepamicina	8	7	87,5	6	6	100,0	23	17	73,9	22	18	81,8	35	34	97,1	38	38	100,0	40	36	90,0	31	30	96,8	38	35	92,1	41	41	100,0	**,003**
	Netilmicina	8	7	87,5	6	6	100,0	23	18	78,3	22	18	81,8	46	45	97,8	38	38	100,0	43	40	93,0	32	31	96,9	38	36	94,7	51	51	100,0	**,002**
	Tobramicina	8	7	87,5	6	6	100,0	23	18	78,3	22	18	81,8	46	45	97,8	38	38	100,0	43	40	93,0	32	31	96,9	37	35	94,6	51	51	100,0	**,002**
Carbapenemes	Imipenem	7	0	0,0	5	0	0,0	23	1	4,3	22	1	4,5	46	0	0,0	38	0	0,0	43	1	2,3	32	0	0,0	38	0	0,0	54	1	1,9	,727
Cefalosporinas 1ªG	Cefazolina	8	8	100,0	6	5	83,3	24	19	79,2	22	19	86,4	45	45	100,0	38	37	97,4	43	41	95,3	33	33	100,0	37	35	94,6	55	55	100,0	**,001**
	Cefradina	8	8	100,0	6	6	100,0	23	18	78,3	22	20	90,9	45	45	100,0	39	38	97,4	43	42	97,7	33	33	100,0	37	36	97,3	54	54	100,0	**,000**
Cefalosporinas 2ªG	Cefoxitina	8	1	12,5	6	2	33,3	24	2	8,3	21	3	14,3	46	2	4,3	38	2	5,3	42	5	11,9	32	1	3,1	37	3	8,1	54	5	9,3	,415
	Cefuroxima	8	1	12,5	6	2	33,3	24	3	12,5	23	5	21,7	47	3	6,4	39	2	5,1	44	7	15,9	33	1	3,0	38	4	10,5	55	4	7,3	,168
Cefalosporinas 3ªG	Cefodizima	1	0	0,0	4	0	0,0	22	0	0,0	19	0	0,0	40	0	0,0	37	0	0,0	41	0	0,0	32	0	0,0	34	0	0,0	39	0	0,0	1,000
	Ceftazidima	7	0	0,0	6	0	0,0	23	1	4,3	22	1	4,5	47	0	0,0	38	0	0,0	44	1	2,3	31	0	0,0	38	0	0,0	54	0	0,0	,476
	Ceftibuteno	8	0	0,0	6	0	0,0	24	0	0,0	23	0	0,0	46	0	0,0	39	0	0,0	43	0	0,0	32	0	0,0	38	0	0,0	54	0	0,0	1,000
Cefalosporinas 4ªG	Cefepima	8	0	0,0	6	0	0,0	24	0	0,0	23	0	0,0	46	0	0,0	38	0	0,0	44	0	0,0	33	0	0,0	38	0	0,0	54	0	0,0	1,000
Monobactâmicos	Aztreonam	8	2	25,0	6	1	16,7	24	5	20,8	21	2	9,5	46	1	2,2	39	0	0,0	43	1	2,3	32	1	3,1	38	2	5,3	53	1	1,9	**,002**
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	8	5	62,5	6	5	83,3	21	7	33,3	22	15	68,2	44	40	90,9	39	36	92,3	42	39	92,9	33	30	90,9	37	37	100,0	55	54	98,2	**,000**
Penicilinas	Amoxicilina	8	7	87,5	6	6	100,0	24	24	100,0	22	21	95,5	46	46	100,0	39	38	97,4	44	44	100,0	33	33	100,0	37	37	100,0	55	55	100,0	**,040**
	AMX-CLA	8	0	0,0	6	2	33,3	23	5	21,7	22	6	27,3	46	5	10,9	38	2	5,3	43	8	18,6	32	2	6,3	38	6	15,8	53	21	39,6	**,001**
	Piperacilina	7	2	28,6	6	3	50,0	21	10	47,6	20	5	25,0	45	9	20,0	34	11	32,4	43	13	30,2	31	6	19,4	38	14	36,8	55	7	12,7	,083
	Pivmecilinam	6	3	50,0	3	1	33,3	18	8	44,4	20	10	50,0	44	9	20,5	34	8	23,5	43	9	20,9	30	5	16,7	34	9	26,5	53	7	13,2	,050
Quinolonas	Ciprofloxacina	8	0	0,0	6	1	16,7	24	2	8,3	22	3	13,6	47	9	19,1	38	7	18,4	44	8	18,2	32	4	12,5	37	10	27,0	54	13	24,1	,640
	Lomefloxacina	8	0	0,0	3	0	0,0	18	1	5,6	9	1	11,1	40	8	20,0	37	7	18,9	39	8	20,5	31	4	12,9	34	9	26,5	53	13	24,5	,431
	Norfloxacina	8	0	0,0	6	1	16,7	22	2	9,1	22	4	18,2	47	9	19,1	38	7	18,4	43	9	20,9	32	4	12,5	35	10	28,6	54	13	24,1	,613
	Ofloxacina	8	0	0,0	6	1	16,7	23	2	8,7	23	5	21,7	47	9	19,1	38	7	18,4	43	9	20,9	32	4	12,5	36	10	27,8	54	13	24,1	,636
Sulfonamidas	SxT	8	0	0,0	6	1	16,7	24	5	20,8	21	8	38,1	43	6	14,0	37	6	16,2	44	11	25,0	31	5	16,1	36	11	30,6	53	17	32,1	,176

AMX - CLA: Amoxicilina-ácido Clavulânico; SxT: Sulfametoxazol + Trimetoprim; n: número total de isolados de *Providencia spp* resistentes a cada antibiótico; N: número total de isolados de *Providencia spp* testados para cada antibiótico

Perfil de resistência (%) aos antimicrobianos das bactérias mais isoladas Avelab, Aveiro - 2000 a 2009

AVELAB
LABORATÓRIOS MÉDICOS DE ANÁLISES CLÍNICAS

	Microorganismo	Amicacina	Gentamicina	Isepamicina	Netilmicina	Tobramicina	Imipenem	Cefazolina	Cefradina	Cefoxitina	Cefuroxima	Cefodizima	Ceftazidima	Ceftibuteno	Cefepima	Teicoplanina	Vancomicina	Aztreonam	Nitrofurantoina	Amoxicilina	AMX-CLA	Flucloxacilina	Penicilina	Piperacilina	Pivmecilinam	Ciprofloxacina	Lomefloxacina	Norfloxacina	Ofloxacina	SxT
		Antimicrobiano																												
Bactérias Gram Negativo	*Escherichia coli* (N=12127)	1	4	1	1	3	0	11	14	5	4	0	1	1	0	---	---	3	6	42	8	---	---	19	16	14	14	14	14	25
	Proteus mirabilis (N=875)	4	5	3	1	4	1	22	22	16	10	1	6	4	4	---	---	15	95	48	12	---	---	20	38	21	22	23	23	42
	Klebsiella spp (N=802)	3	7	2	3	6	0	30	32	19	16	2	8	2	2	---	---	6	33	97	82	---	---	---	25	22	23	22	22	36
	Proteus vulgaris (N=499)	7	13	6	6	13	3	95	96	27	25	4	10	6	4	---	---	21	97	98	33	---	---	37	59	25	25	25	26	57
	Pseudomonas aeruginosa (N=449)	8	15	8	14	16	2	98	99	98	99	8	4	27	5	---	---	5	---	---	---	---	---	24	---	43	44	45	45	---
	Enterobacter spp (N=365)	8	11	3	9	15	2	96	96	64	62	9	14	12	6	---	---	20	39	99	83	---	---	35	47	24	25	26	27	39
	Providencia spp (N=317)	93	94	93	94	94	1	95	97	8	10	0	1	0	0	---	---	5	87	99	18	---	---	27	24	18	19	19	19	23
Bactérias Gram Positivo	*Staphylococcus aureus* (N=1123)	6	6	5	3	6	2	16	17	17	15	11	17	11	11	3	3	---	---	---	8	17	55	---	---	18	21	18	18	16
	Enterococcus faecalis (N=683)	---	32	63	---	---	6	---	---	---	---	---	---	---	---	4	1	---	8	---	9	---	60	---	---	38	45	41	40	35
	Staphylococcus epidermidis (N=34(	5	6	1	1	7	0	12	12	13	14	8	19	14	12	1	0	---	---	---	3	16	58	---	---	27	26	26	26	26

Menos de 50% de estirpes | 50-85% de estirpes resistentes | Mais de 85% de estirpes | --- Antibiótico não testado

Figura A1 – Cartão do perfil de resistência (%) aos antimicrobianos das bactérias mais implicadas nas infecções urinárias na região de Aveiro durante um período de 10 anos.

Perfil de Resistências de 2000-2009

Comentários:

Os dados apresentados correspondem a resultados de estirpes bacterianas isoladas em amostras de urina no Laboratório de Análises Clínicas Avelab.

- Estão incluídos todos os isolados bacterianos.
- Período de estudo 2000 a 2009.

Dos resultados obtidos é de salientar:

– Diferenças de etiologia bacteriana, apesar de *E. coli* ser sempre a bactéria mais frequente.
– *P. aeruginosa foi* a nona causa de infecção urinária em mulheres e a quarta em homens.
– Diferenças de resistência bacteriana ao longo do perído de estudo.
– *E. coli* apresentou de um modo geral valores de resistência aos antimicrobianos inferiores aos dos restantes uropatógenos.
– Presença de estirpes, como *P. mirabilis*, *Klebsiella spp*, *E. faecalis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp* e *Providencia spp*, responsáveis por infecções urinárias adquiridas na comunidade, que apresentam valores de resistência elevados a diversos antimicrobianos.
– Administração do imipenem para ITU causadas por bactérias Gram-negativo e positivo.
– Prescrição de cefalosporinas de 4ªG no tratamento de ITU provocadas por bactérias Gram-negativo.
– Prescrição de glicopeptídeos no tratamento de ITU provocadas por bactérias Gram-positivo.

AVELAB
LABORATÓRIOS MÉDICOS DE ANÁLISES CLÍNICAS

Continuação da Figura A1 -Cartão do perfil de resistência (%) aos antimicrobianos das bactérias mais implicadas nas infecções urinárias na região de Aveiro durante um período de 10 anos.